

Prévention secondaire de l'accident vasculaire cérébral ischémique

Groupe suisse de travail pour les maladies cérébro-vasculaires et Fondation suisse de cardiologie¹

Les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ont un risque élevé de décès dans les 5 ans (44%) ou de récurrence (20–40%). La prévention secondaire réduit ce risque grâce au contrôle des facteurs de risque, à l'endartériectomie lors de sténoses carotidiennes de plus de 70% et à l'anticoagulation en présence de pathologies cardiaques emboligènes. En l'absence d'indication à un traitement chirurgical d'une sténose carotidienne ou d'une anticoagulation, un traitement antiagrégant plaquettaire doit être introduit. L'aspirine et dans certains centres l'association aspirine-dipyridamol représentent le premier choix. Le clopidogrel a remplacé la ticlopidine et représente le deuxième choix, et, dans certains centres, le premier choix chez des patients à haut risque.

Introduction

Après un AVC ischémique, le risque de décès et de récurrence à long terme augmente [1]. Ce risque est défini essentiellement par le type et l'origine de l'AVC de même que les maladies associées [1]. Après 30 jours, la mortalité s'élève entre 8 et 15%, à 31% après 3 ans

Objectifs

- Indication et contre-indication à l'endartériectomie carotidienne.
- Indication et dosage de l'anticoagulation orale.
- Indication et dosage de l'antiagrégant plaquettaire.

et de 44% après 5 ans [2]. Le décès à long terme est causé dans 43% par une récurrence d'AVC ou une pathologie cardiaque. La mortalité est la moins élevée lors d'AVC lacunaires, un peu plus en présence d'un AVC thromboembolique athéromateux et la plus élevée lors de lésions cardioemboliques. D'autres facteurs prédictifs de la mortalité à long terme sont l'âge et la maladie cardiaque; l'insuffisance cardiaque ainsi que l'hyperglycémie constituent de possibles facteurs prédictifs [2].

Le risque de récurrence d'AVC dans les 30 premiers jours est de 1 à 4% [1, 3]. Après une année le risque s'élève à 5 à 25% et après 5 ans à 20 à 40% [2, 4–6]. Le plus souvent récidivent les AVC thromboemboliques athéromateux, plus rarement les AVC cardioemboliques et le moins les AVC lacunaires [2, 4]. Les facteurs de risque pour une récurrence sont l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'hyperglycémie, la fibrillation auriculaire, la maladie coronarienne, les sténoses carotidiennes, les plaques de l'arc aortique, les accidents ischémiques transitoires (AIT) ou l'infarctus du myocarde [2, 4, 6–8]. De possibles facteurs sont constitués par la race, excès d'alcool sévère, les lipoprotéines (a) et les anticorps anticardiolipines [1].

Le type d'AVC de même que les facteurs de risque associés devraient être connus lors de l'évaluation du pronostic d'un patient donné. La connaissance de l'origine de l'AVC permet l'introduction d'une prévention secondaire adéquate (table 1). Seront discutées à présent les différentes mesures prophylactiques.

Modification des facteurs de risque

L'hypertension artérielle (HTA)

L'efficacité du traitement de l'HTA lors de prévention primaire de l'AVC est établie par de nombreuses études prospectives, contrôlées et randomisées [9]. Dans l'étude «Heart Outcomes Prevention Evaluation» (HOPE) il a pu être démontré entre autre que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ramipril était aussi efficace dans la prévention secondaire de l'AVC. Le ramipril réduisait le risque absolu d'AVC dans les 5 ans de 6% en comparaison avec le groupe placebo (ramipril 10 mg/j vs placebo; taux d'AVC de 20% vs 26%), ce qui correspond à une diminution du risque relatif (RRR) de 36% [9]. Ainsi 11 patients doivent être traités pendant 5 ans avec 10 mg de ramipril pour éviter un AVC. Plusieurs études prospectives et randomisées qui analysent l'effet des antihypertenseurs dans la prévention secondaire de l'AVC ne sont pas encore

1 Les personnes suivantes ont participé par une contribution grande ou petite à la rédaction des articles sans avoir reçu la moindre indemnité financière:

M. Arnold, Berne; A. Barth, Berne; C. Bassetti, Berne; R. Baumgartner, Zurich (rédacteur de l'article); S. Beer, Valens; J. Bogouslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Bâle; S. Engelter, Bâle; P. Erne, Lucerne; F. Fluri, Bâle; R. Guzman, Berne; S. Heffert, Genève; HJ. Hungerbühler, Aarau; HG. Imhof, Zurich; E. Keller, Zurich; H. Keller, Zurich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Lövblad, Berne; Ph. Lyrer, Bâle; F. Mahler, Berne; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Berne; B. Meier, Berne; R. Mordasini, Berne; M. Mosso, Zurich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Bâle; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Berne; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztajzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Bâle; A. Rivoir, Berne; G. Schroth, Berne; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Berne; B. Tettgenborn, St-Gall; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St-Gall; S. Windecker, Berne.

Correspondance:

PD Dr Ralf W. Baumgartner

Universitätsspital

Neurologische Klinik

Frauenklinikstrasse 26

CH-8091 Zurich

Tél. 01 255 56 86, fax 01 255 43 80

E-mail: ralf.baumgartner@nos.usz.ch

terminées. L'objectif du traitement consiste à atteindre des valeurs de pression artérielle de <140/<90 mmHg. Des valeurs entre 140-160/90-95 mmHg sont recommandées lors de sténoses serrées ou d'occlusion des artères à destination cérébrale, bien qu'il ne soit pas tout à fait clair si une telle mesure diminue ou augmente le risque d'AVC.

Diabète sucré

L'étude «United Kingdom Prospective Study» (UKPDS 34) a pu montrer que le traitement de patients diabétiques de type II avec excès pondéral diminue le risque d'un premier AVC ischémique. Il n'y a pas à l'heure actuelle d'études sur l'effet du traitement du diabète lors de prévention secondaire de l'AVC. D'un point de vue neurologique, tout diabétique devrait être traité, car cette pathologie augmente la morbidité et la mortalité de l'AVC de même que le risque de récurrence. L'objectif du traitement est le même que celui de la prévention primaire.

Tabac

L'objectif du traitement est la cessation du tabac. Il n'y a pas d'étude sur la prévention secondaire.

Hypercholestérolémie

L'efficacité des statines [11-14] et du gemfibrozil [15] lors de prévention primaire de l'AVC et en cas de dyslipidémie est bien établie. Dans une analyse postdoc d'un sous-groupe de l'étude «Cholesterol and Recurrent Events» (CARE), l'effet de la prévention secondaire de l'AVC ischémique par pravastatine chez des patients coronariens a été comparé au placebo chez 122 patients [16]. La pravastatine après un temps d'observation de 5 ans entraînait une réduction absolue non significative du risque (ARR) de 9% (pravastatine 40 mg/j vs placebo; taux d'AVC de 17,7% vs 26,7%), ce qui correspond à un RRR de 37%. Des études prospectives et randomisées analysant l'effet de prévention secondaire des hypolipémiants lors d'AVC sont en cours. Selon les recommandations du groupe de travail Lipides et Athérosclérose (AGLA) de la Société Suisse de Cardiologie, un traitement médicamenteux hypolipémiant devrait être introduit en présence de 2 des 3 critères possibles, à savoir: cholestérol total de >5 mmol/l, rapport cholestérol total/HDL-cholestérol >5 et LDL-cholestérol >3 mmol/l. Les recommandations sur le régime et le choix des médicaments sont déjà mentionnés dans le chapitre sur la prévention primaire. Il n'y a pas d'études sur l'effet de la prévention secondaire du traitement d'autres facteurs de risque comme celui de la consommation d'alcool sévère (>60 g/j), du sédentarisme, de l'hyperhomocystéinémie et de la substitution hormonale chez les femmes ménopausées.

Chirurgie carotidienne (table 1 et 2)

L'objectif premier de la chirurgie consiste en l'élimination d'une source emboligène. A l'opposé du traitement chirurgical ou endovasculaire d'une pathologie

coronarienne ou d'une maladie occlusive des artères périphériques, l'amélioration de la perfusion n'est pas l'objectif premier. La quantification angiographique utilise soit la méthode locale ECST ou la méthode distale de NASCET (cf. prévention primaire). Dans la discussion suivante, nous nous référons à la mesure distale, sauf mention particulière.

Indication à une endartériectomie carotidienne

Le risque d'un AVC augmente avec le degré de la sténose. Le risque des AVC périopératoires, en revanche, ne dépend pas du degré de la sténose. C'est pour cette raison que l'endartériectomie a un effet positif uniquement à partir d'une sténose de 50%, effet qui augmente par ailleurs avec le degré de la sténose. Les études «North American Symptomatic Carotid Endarterectomy» (NASCET) et «European Carotid Surgery Trial» (ECST) ont montré que l'endartériectomie était bénéfique pour les patients présentant une sténose de plus de 70%, aussi longtemps que la morbidité et la mortalité périopératoire était inférieure à 6%. Après 2 ans et demi jusqu'à 3 ans, le risque d'AVC s'égalise entre patients opérés et non opérés et gagne dans les 5 ans 2 à 3% par année. Pour cette raison, une endartériectomie lors de sténose carotidienne symptomatique de plus de 70% n'a que peu d'intérêt si les symptômes remontent à plus de 2 ans et demi.

A l'heure actuelle, le traitement optimal des sténoses entre 50 et 69% n'est pas clairement établi. Il existait dans l'étude ECST une bénéfice indiscutable de l'endartériectomie des sténoses de 60 à 78% (80 à 89% selon méthode ECST). Différents auteurs déduisent de là, que les sténoses de plus de 60% devraient être opérées. En revanche, dans l'étude NASCET, le bénéfice de la chirurgie lors de sténoses de 50 à 69% n'était que mineur, et en particulier ne pouvait pas réduire des AVC invalidants et des cas de décès de manière significative. Il n'y avait pas de différence entre les sténoses de 50 à 59% et de 60 à 69%. Les auteurs de l'étude NASCET soulignent que l'endartériectomie des sténoses carotidiennes de 50 à 69% doivent être prise en considération que sous deux conditions seulement [8]:

- 1 Le taux de mortalité périopératoire et d'AVC grave, établis de manière prospective par des examinateurs indépendants, doivent être inférieur à 2%.
- 2 Il faut tenir compte du profil de risque préopératoire de chaque patient individuellement.

Il faut considérer les facteurs de risque pour les complications périopératoires (table 2). D'un autre côté, les patients qui bénéficient plus particulièrement d'une endartériectomie sont ceux avec un risque postopératoire à long terme élevé comme les hommes (versus les femmes), ceux avec un AVC établi (versus un AIT), ceux avec un infarctus hémisphérique (versus rétinien) et ceux avec une sténose intracrânienne (versus sans sténose). Les candidats les meilleurs à une opération sont les patients qui ont un risque élevé d'AVC à long terme et qui ont risque normal (hommes, patients sans claudication intermittente) ou même diminué (par exemple patients avec troubles de perfusion rétinienne)

Tableau 1

Prévention secondaire de l'AVC.

| Etiologie | 1 ^{er} choix | 2 ^e choix |
|--|--|---|
| Plaques aortiques (IV-V) | ASA, AO si stade V* | AO |
| Art. carotide interne sténoses >70% | endartériectomie et ASA | ASA, PTA ± Stent |
| 60-69% | endartériectomie et ASA | ASA, PTA ± Stent |
| 50-59% | ASA | endartériectomie, AAP |
| <50% | ASA | AAP |
| Occlusions et réserve vasculaire anormale | ASA ASA anatomose exo-endocrânienne | AO |
| Art. carotide commune sténose >70% | ASA, AO, endartériectomie | PTA ± Stent |
| occlusions (carotide interne externe perméables) | ASA, AO, endartériectomie ou by-pass | |
| Tronc brachio-céphalique sténose >70% | ASA, AO, endartériectomie, PTA ± Stent | |
| occlusions | ASA, AO, by-pass, PTA ± Stent | |
| Sténose intracrânienne >50% | ASA, AO | PTA |
| Embolie cardiaque | AO | ASA 300 mg/jour |
| Embolie paradoxale lors de shunt droit-gauche | ASA, AO | fermeture (chirurgicale ou endovasculaire) |
| Dissections de la carotide et de la vertébrale | AO | |
| Absence d'indication pour chirurgie ou AO | ASA, ASA-DP | Clopidogrel |

AO = anticoagulation orale (INR 2,5, limite 2 à 3); ASA = aspirine (100-300 mg/jour); ASA-DP = aspirine 50 mg/jour et dipyridamole 400 mg ret/jour; clopidogrel = 75 mg/jour; PTA = angioplastie transluminale percutanée; AAP = anti-agrégants plaquettaires ASA-DP ou clopidogrel; *IV: diamètre ≥4 mm, V: mobile.

Tableau 2

Facteurs prédictifs indépendants d'AVC et de décès lors d'endartériectomie carotidienne.

| | Odds Ratio (95% CI) A | Risque relatif corrigé (95% CI) B |
|---|----------------------------|---|
| ischémie rétinienne vs cérébrale | 0,46 (0,24-0,91) {p<.02} | 2,3 (1,1-5,0) {p<.05} |
| femme vs homme | 1,41 (1,16-1,70) {p<.0005} | 1,1 (0,7-1,8) NS |
| pression systolique >180 vs ≤180 mmHg | (1,22-3,04) {p<.005} | les critères d'exclusions sont: hypertension non contrôlée |
| maladie périphérique occlusive présente ou absente: | | |
| stade >I | 1,44 (1,17-1,79) {p<.0007} | ? |
| stade II | ? | NS |
| endartériectomie à droite ou à gauche | NS | 2,3 (1,4-3,6) {p<.05} |
| lésion cérébrale présente ou absente sur le CT | NS | 1,8 (1,2-2,8) {p<.05} |
| carotide controlatérale perméable ou occluse | NS | 2,2 (1,1-4,5) {p<.05} |
| plaque ulcérée/irrégulière ou lisse | NS | 1,5 (1,1-2,3) {p<.05} |

CI = intervalle de confiance; CT = scan; NS = non significatif; RR = réduction du risque relatif; A = étude ECST; B = étude NASCET.

de faire des complications périopératoires. Le côté de la sténose carotidienne, la présence supplémentaire d'une lésion séquellaire sur le Ct-scan ou l'IRM cérébrale, la confirmation angiographique d'un aspect irrégulier ou ulcéré de la surface de la sténose ou une occlusion de la carotide controlatérale n'influencent

que peu l'indication à l'endartériectomie, car les résultats dans les études NASCET et ECST sont contradictoires à ce propos. En revanche, une claudication intermittente augmente le risque périopératoire.

L'endartériectomie carotidienne n'est pas indiquée lors de sténose de <50% [8].

Les complications de l'endartériectomie carotidienne

Selon la définition internationale, il s'agit d'événements, qui se produisent au moment des investigations préopératoires (p.ex. complications angiographiques), lors de l'endartériectomie ou dans les 30 premiers jours et qui sont établis de manière prospective et par des examinateurs indépendants. Cette manière d'établir les complications est indispensable, car les études où les complications sont établies de manière rétrospective et par des chirurgiens montre un taux de complications trois fois inférieur à celui d'études où les complications sont déterminées de manière prospective par des neurologues [25].

Complications de médecine générale

Elles sont présentes dans 8,1% des patients opérés de l'étude NASCET [26]. La plupart sont transitoires (7,9%), ont prolongé la durée de l'hospitalisation dans 2,7% des cas et consistent en des infarctus du myocarde dans 0,8% des cas, arythmies, en particulier fibrillation auriculaire dans 1,6 et 0,8% des cas, respectivement, insuffisance cardiaque dans 1% des cas et angor dans 1,3% des cas. Cinq patients sont décédés (0,4%), 3 à la suite d'un infarctus du myocarde et 2 à la suite d'un arrêt cardiaque. Les patients traités conservativement ont montré environ 3 fois moins de complications de médecine générale, complications qui n'ont entraîné dans aucun cas le décès. Les complications périopératoires de la plaie comme des hématomes ou des infections ont été présentes chez 9,3% des patients de l'étude NASCET [24]. Elles ont pu être traitées sans autre complications, n'ont pas prolongé la durée de l'hospitalisation dans 5,4% des cas, ont entraîné une nouvelle opération ou une réhospitalisation dans 3,7% des cas et des troubles neurologiques graves ou le décès dans 0,3% des cas [24]. Des lésions périopératoires des nerfs crâniens VII, X, XI et XII sont survenues dans 8,6% des patients de l'étude NASCET (VII: 2,2%; X: 2,5%; XI: 0,2%; XII: 3,7%). Ces lésions ont complètement régressé dans 7,9% des cas; dans les autres cas, elles ont augmenté la durée de l'hospitalisation et/ou elles ont entraîné une réhospitalisation et/ou elles n'ont pas complètement régressé [24].

La dose d'aspirine péri- et postopératoire

Sur la base des résultats de l'étude NASCET, une dose d'aspirine péri- et postopératoire supérieure à 650 mg a été recommandée jusqu'à présent. Toutefois, l'étude «Aspirin and carotid Endarterectomy» (ACE), prospective et randomisée, a montré qu'une dose entre 81 et 325 mg d'aspirine, débutée avant l'opération et poursuivie durant 3 mois après l'opération entraînait moins d'AVC, d'infarctus du myocarde et de décès de nature vasculaire qu'une dose entre 625 et 1300 mg (ARR: 2,2%; taux d'événements d'une dose élevée vs une dose basse de 6,2 vs 8,4%; RRR 26%; $p = .03$) [27]. Pour cette raison, la dose optimale d'aspirine péri- et postopératoire se situe entre 81 et 325 mg par jour.

Angioplastie percutanée transluminale avec ou sans pose de stent lors de sténose carotidienne

Il n'y a pas à l'heure actuelle de résultats des études prospectives, contrôlées et randomisées analysant l'efficacité d'une angioplastie transluminale. Actuellement il n'existe que quelques études prospectives, monocentriques qui ont examiné avant tout l'efficacité de l'angioplastie transluminale avec pose de stent [29, 30]. Yadaw et al. ont trouvé chez 74 patients symptomatiques et 52 patients asymptomatiques avec une sténose carotidienne, un taux d'AVC et de décès de 10,8% et de 3,8%, respectivement (infarctus sévères et cas de décès 4,1 et 0,0%, respectivement; [30]). Le succès technique était de 100%, les resténoses sont évaluées à $2 \pm 5\%$. Des petites séries indiquent que l'angioplastie transluminale avec pose de stent entraîne possiblement un taux de complications plus petit que l'endartériectomie et cela lors de certaines indications comme l'occlusion de la carotide controlatérale, une récurrence de sténose après endartériectomie, la présentation concomitante d'une sténose carotidienne serrée et d'une pathologie coronarienne sévère [33] ainsi que d'autres patients à risque élevé. A l'heure actuelle les stents carotidiens sont mis en place dans le cadre d'études ou rarement dans le cadre des indications susmentionnées.

L'occlusion carotidienne

Dans la plupart des cas une occlusion de la carotide interne ne peut pas être revascularisée, car le thrombus distal s'étend jusqu'au niveau de la portion intracrânienne. Rarement cette extension intracrânienne ne s'est pas produite, et alors la carotide n'est occluse que de façon segmentaire. Le diagnostic d'une occlusion segmentaire est difficile à réaliser par ultrasonographie et se fait généralement par artériographie. Les images tardives montrent alors un remplissage rétrograde de la carotide interne exocrânienne par des anastomoses intracrâniennes. Une forme encore plus rare d'occlusion segmentaire peut avoir lieu lorsqu'une branche de la carotide externe est issue de la carotide interne, de telle sorte qu'il y a une formation de collatérales et que l'occlusion carotidienne ne s'étend pas au niveau de la portion intracrânienne. Dans cette situation, la carotide interne est nourrie par un flux rétrograde via la branche externe dont l'origine est anormale. Les occlusions segmentaires pourraient être souvent revascularisées, toutefois des études prospectives et randomisées manquent à ce propos. Il n'est pas non plus clair, dans quelle mesure les occlusions carotidiennes symptomatiques, diagnostiquées par l'ultrasonographie, devraient être artériographiées, car la fréquence des occlusions segmentaires n'est pas connue. Les occlusions carotidiennes avec une réserve vasomotrice insuffisante ont un risque d'AVC à long terme qui est augmenté [37]. La réserve vasomotrice peut être établie par différents procédés: Doppler transcranien,

analyse par SPECT ou PET. Le seul traitement potentiellement bénéfique est celui d'une anastomose extra- et intracrânienne entre branches de l'artère temporale superficielle et l'artère cérébrale moyenne. Comme seul une minorité des occlusions carotidiennes ont une réserve vasomotrice insuffisante, et comme il n'est pas certain que l'anastomose susmentionnée diminue le risque d'AVC à long terme, il n'y pas de consensus quant à l'approche diagnostique et thérapeutique.

Sténose et occlusion de la carotide commune et du tronc brachio-céphalique

Les sténoses de la carotide commune situées au niveau de la bifurcation proche sont traitées comme des sténoses carotidiennes. Les rares sténoses serrées et les occlusions de la partie proximale et moyenne de la carotide commune ainsi que de l'artère innominée (tronc brachio-céphalique) n'ont pas été examinées dans le cadre d'études prospectives et randomisées. C'est pourquoi il faut décider individuellement s'il faut envisager une chirurgie (souvent avec thoracotomie), un geste endovasculaire ou une attitude conservatrice (le plus souvent avec antiagrégants plaquettaires). Lors d'occlusion de la carotide commune il est important de savoir si les carotides interne et externe ipsilatérales sont perméables, car dans ce cas une revascularisation chirurgicale par endartériectomie et/ou par by-pass sont possibles.

Sténoses intracrâniennes

L'étude «Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease» (WASID) a montré que l'anticoagulation orale était supérieure au traitement par aspirine lors de prévention secondaire de sténoses intracrâniennes de plus de 50%. Cette étude a toutefois des limitations en raison de son aspect rétrospectif, l'examen de patients sélectionnés et le manque d'unité dans le dosage des antithrombotiques [39]. De plus, un travail plus tardif des auteurs de l'étude WASID a montré que les sténoses vertébro-basilaires ne profitaient pas d'une anticoagulation orale. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, le traitement optimal des sténoses intracrâniennes symptomatiques demeure peu clair. Une thérapie endovasculaire peut être envisagée dans des cas exceptionnels d'infarctus cérébraux récidivants mal maîtrisés par une thérapie conservatrice.

Les plaques de l'arc aortique

Le diagnostic et la quantification de la dimension de la plaque aortique se fait grâce à une échocardiographie transœsophagienne. Les plaques aortiques, localisées en amont du départ de l'artère sous-clavière et mesurant plus que 4 mm (stade IV), représentent un facteur de risque pour des infarctus cérébraux récidivants. Le risque d'AVC est le plus élevé lors de

plaques non calcifiées de stade IV. Il n'y a pas d'études contrôlées, prospectives et randomisées qui ont analysé l'efficacité d'une thérapie préventive de telle sorte que le traitement optimal de la plaque aortique de stade IV est inconnu. En pratique l'on recommande l'aspirine à une dose de 300 mg/jour. Toutefois, les résultats d'une étude prospective, mais non randomisée et sans contrôle de la dose du médicament indiquent qu'une anticoagulation orale pourrait être supérieure aux antiagrégants plaquettaires de type aspirine ou ticlopidine. Bien que des études prospectives et randomisées manquent, il est en général recommandé d'anticoaguler les plaques aortiques rarement mobiles (stade V), et cela indépendamment de leur diamètre. L'INR conseillé est identique à celui que l'on recommande en présence de sources cardiaques emboligènes (objectif INR entre 2 et 3).

Les sources cardiaques emboligènes

L'étude «European Atrial Fibrillation Trial» (EAFT) est la seule étude de prévention secondaire de l'AVC, contrôlée, prospective et randomisée qui a analysé l'efficacité de l'anticoagulation orale en présence d'une source cardiaque emboligène, la fibrillation auriculaire non valvulaire [6]. 669 patients, ayant présenté un AIT ou un AVC mineur, répartis en 3 groupes selon le traitement (anticoagulation orale avec un INR entre 2,5 et 3,9; aspirine 300 mg et placebo), ont été suivis en moyenne durant 2,3 ans. Il a pu être démontré que l'anticoagulation permet une réduction annuelle du risque absolu d'AVC de 6% en comparaison avec l'aspirine (taux d'AVC de 4 vs 10%) et de 8% en comparaison avec le groupe placebo (taux d'AVC de 4 vs 12%). Cela correspond à une réduction relative du risque de 62% en comparaison avec l'aspirine ($p = .001$) et de 67% vs le placebo ($p < .001$). D'autres pathologies cardiaques comme la fibrillation auriculaire d'origine valvulaire, le syndrome du sick sinus, l'infarctus antérieur du myocarde, la présence de thrombus intracardiques, d'anévrismes et la cardiomyopathie dilatée sont traitées de la même façon. L'INR optimal de l'anticoagulation chez des patients avec valves cardiaques mécaniques est controversé, souvent un INR plus bas est choisi en présence de valves aortiques qui sont moins emboligènes. Une étude prospective, randomisée et contrôlée avec groupe placebo a pu montrer chez des patients porteurs de valves cardiaques mécaniques que l'adjonction quotidienne d'aspirine à raison de 100 mg à une anticoagulation orale avec un INR entre 3 et 4,5 réduisait de manière significative le risque d'embolies systémiques sévères d'AVC et de décès d'origine vasculaire. Dans cette étude 60% des patients n'avaient pas un INR dans les limites recommandées; chez 12% des patients, l'INR était inférieur à 2 et chez 11% il était supérieur à 4,5. C'est pourquoi Cannegieter et al. [46] recommandent une anticoagulation orale visant un INR entre 3 et 4,5 [46]. En raison des complications hémorragiques présentes dans l'étude SPIRIT «Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial» [47],

un INR de 2,5 (entre 2 et 3) peut aussi être recommandé chez des patients ayant une valve cardiaque mécanique et ayant présenté un AVC. Les patients avec un myxome de l'oreillette ou une endocardite bactérienne et des embolies cérébrales doivent être opérés ou respectivement traitées par antibiothérapie. Lors d'endocardite, une anticoagulation n'est pas recommandée en raison du risque d'hémorragies intracrâniennes. Le traitement des endocardites thrombotiques non bactériennes comprend le traitement de la pathologie de base de même que l'administration d'héparine (en sous-cutané chez des patients ambulatoires) en cas d'espérance de vie suffisante. Toutefois les hémorragies fréquentes dans ce type de situation parlent plutôt en défaveur de l'anticoagulation [48].

Le foramen ovale perméable

Le diagnostic de certitude d'une embolie paradoxale consécutive à un foramen ovale perméable (FOP) implique la preuve d'une thrombose veineuse profonde aiguë du membre inférieur et/ou d'une embolie pulmonaire. Si la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire ne peuvent pas être démontrés, le diagnostic d'une embolie paradoxale repose sur la présence d'une manœuvre de Valsalva précédant l'AVC, la présence d'un anévrisme du septum interauriculaire et/ou d'un shunt droit-gauche important. Le risque annuel d'une récurrence d'AVC chez des patients porteurs d'un FOP est de l'ordre de 1% (entre 1 et 4% [49–51]). En revanche, il n'y a pas d'études prospectives et randomisées qui comparent les 4 possibilités thérapeutiques, à savoir les antiagrégants plaquettaires, l'anticoagulation, la fermeture chirurgicale ou endovasculaire. L'approche thérapeutique est de ce fait empirique. En cas de FOP isolé, en l'absence de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs d'embolie pulmonaire ou des autres facteurs susmentionnés, un traitement d'aspirine 300 mg/jour est recommandé [52]. Lorsque la thrombose veineuse est prouvée et/ou une embolie pulmonaire et/ou au moins deux des autres facteurs susmentionnés, une anticoagulation à long terme est recommandée. Les patients avec FOP sont plus jeunes que la moyenne des patients présentant un AVC et leur risque d'AVC annuel reste probablement stable à long terme. Pour cette raison des procédés invasifs comme la chirurgie ou la fermeture endovasculaire du FOP sont examinés dans le cadre d'études. La sécurité de ces procédés, leur efficacité thérapeutique ainsi que leurs conséquences à long terme ne sont pas connues à l'heure actuelle.

Les dissections

Les dissections spontanées de la carotide interne extracrânienne et de l'artère vertébrale représentent l'une des causes les plus fréquentes d'AVC ischémiques chez des patients de moins de 50 ans [53–55]. Les dissec-

tions de la carotide interne extracrânienne peuvent à côté des ischémies cérébrales et oculaires provoquer des symptômes locaux comme des céphalées et des cervicalgies, un syndrome de Claude-Bernard Horner, un tinnitus pulsatile, des parésies des nerfs crâniens IX à XII et rarement aussi des nerfs III, IV, VI et VII, ou alors peuvent être asymptomatiques [53–58]. Le diagnostic peut être suspecté sur la base de la clinique et de l'ultrason et il est confirmé par la démonstration de l'hématome pariétal grâce à l'IRM et aux séquences angiographiques. Une artériographie conventionnelle, pouvant potentiellement provoquer des effets secondaires, n'est le plus souvent pas nécessaire à l'heure actuelle. Il n'y a pas d'études prospectives et randomisées qui ont comparé les deux options antithrombotiques, à savoir l'héparine et l'aspirine. Sur la base de la littérature, et de l'expérience de nombreux centres, l'anticoagulation par héparine non fractionnée, remplacée ensuite par une anticoagulation orale (durée en général entre 3 et 6 mois), semble être supérieure à l'aspirine lors de prévention secondaire. La raison réside dans le fait que des infarctus récidivants ont été observés sous aspirine, mais non sous anticoagulation [59].

De plus, il ne semble pas y avoir sous anticoagulation une augmentation de l'hématome de la dissection. Toutefois les hémorragies intra- et extracrâniennes consécutives à l'anticoagulation n'ont pas été étudiées de manière systématique. Une recanalisation et une normalisation du vaisseau occlus ou sténosé a lieu dans 60 à 85% des cas. Pour cette raison des thérapies chirurgicales ou endovasculaires ne sont pas nécessaires. Le traitement antithrombotique de choix lors d'extension d'un dissection à l'étage intracrânien, et lors de déficits ischémiques occasionnés par les rares dissections intracrâniennes n'est pas clair. Comme la paroi vasculaire intracrânienne est plus mince que la paroi extracrânienne, il est recommandé en raison du risque élevé d'une rupture de la paroi vasculaire de donner des antiagrégants. Les pseudoanévrismes liés à une dissection semblent avoir un bon pronostic spontané; pour cette raison une thérapie endovasculaire n'est pas indiquée. Le risque de récurrence de dissections des artères cérébrales extracrâniennes est de l'ordre de 1% par an [54]. Ce risque faible et le fait que l'aspirine ne prévienne pas de manière certaine des AVC liés à une dissection, incite à ne pas recommander pour une prévention secondaire à long terme l'aspirine ou même l'anticoagulation. Quelques centres administrent lors de sténoses résiduelles supérieures à 70% ou lors d'occlusion de l'aspirine entre 100 et 300 mg/jour.

Les causes rares

Les causes rares d'AVC sont résumés au niveau de la table 4. La prévention secondaire des AVC comprend souvent le traitement de la pathologie de base; l'administration d'aspirine et rarement d'une anticoagulation. Une discussion détaillée des traitements indiqués se trouve dans les articles de revue correspondants.

Tableau 3

Effet des différents antiagrégants plaquettaires.

| | ASA* | ASA-DP [67] | Ticlopidine [65, 66] | | Clopidogrel [84] |
|---|------------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| substances | ASA, 50–1300 mg/j PLA | ASA 50 mg/j DP 400 mg/j ASA-DP 50–400 mg/j PLA | Ticlopidine 500 mg/j PLA | Ticlopidine 500 mg/j ASA 1300 mg/j | Clopidogrel 75 mg/j ASA 325 mg/j |
| patients | 9173 | 6602 | 1072 | 3069 | 19185 |
| maladie lors de l'inclusion | AF, AIT, AVC mineur | AIT, AVC | AVC, moyen, thromboembolique | AF, AIT, AVC mineur, thromboembolique | AVC, IM, MOP |
| objectif premier | AVC, IM, décès vasculaire | AVC, décès, AVC et décès | AVC, IM, décès vasculaire | AVC ou décès | AVC, IM, décès vasculaire |
| événements (%) | ASA 19,7/ans PLA 22,2/ans | PLA 15,8/2 ans ASA 12,9/2 ans DP 13,2/2 ans ASA-DP 9,9/2 ans | Ticlopidine 11,3/ans PLA 14,8/ans | Ticlopidine 17/3 ans ASA 19/3 ans | Clopidogrel 5,3/ans ASA 5,8/ans |
| événements, RR absolu (%) | 2,5/ans | ASA-DP vs PLA 5,9/2 ans ASA 3/2 ans DP 3,3/2 ans | 3,5/ans | 2/3 ans | 0,5/ans |
| événements, RR relatif (%) | ASA vs PLA 13 (p > .001) | ASA-DP vs ASA 18 (p = .013) DP 16 (p = .039) PLA 37 (p > -.001) | Ticlopidine vs ASA 23,3 (NS) | Ticlopidine vs ASA 21 (p = .048) | Clopidogrel vs ASA 8,7 (p = .043) |
| événements, number needed to treat (n) | 40/ans | ASA-DP vs ASA 33/2 ans DP 30/2 ans PLA 17/2 ans | 29/ans | 50/3 ans | 200/ans |
| insults | | | Ticlopidine 8,5/ans PLA 10,7/ans | Ticlopidine 10/3 ans ASA 13/3 ans | Clopidogrel 7,1/ans PLA 7,7/ans |
| insults, RR absolu (%) | | | 2,2/ans | 3/3 ans | 0,6/ans |
| insults, RR relatif (%) | | | 20,5 NS | 12/3 ans (p = .024) | 7,3 NS |
| insults, number needed to treat (n) | | | 45/ans | 33/3 ans | 179/ans |

AF = amaurose fugace; ASA = aspirine; DP = dipyridamole; NS = non significatif; MOP = maladie occlusive périphérique; PLA = placebo; RR = réduction du risque; * métaanalyse.

Les antiagrégants plaquettaires

L'effet des antiagrégants actuellement employés, à savoir aspirine, ticlopidine, clopidogrel et l'association aspirine-dipyridamole est résumé dans la table 3.

Aspirine

Des métaanalyses récemment publiées ont montré que l'aspirine, comparée au placebo, réduisait chez des patients ayant présenté un AVC le risque absolu d'AVC, d'infarctus du myocarde et de décès vasculaire de 2,5% (RRR de 13%) [61–63]. Ainsi, 36 patients doivent être traités pendant une année avec de l'aspirine pour prévenir un AVC. Des études randomisées [64] et des métaanalyses [61–63] ont montré que des doses faibles (50–100 mg/j), des doses moyennes (300–325 mg/j) et des doses élevées (1000–1300 mg/j) ont la même efficacité. En revanche les effets secondaires sont plus fréquents avec des doses plus importantes. Pour cette raison la dose recommandée le plus souvent se situe entre 100 et 325 mg/jour.

Ticlopidine

L'efficacité de la ticlopidine est prouvée pour les 3 événements vasculaires susmentionnés. Le désavantage de cet antiagrégant plaquettaire réside dans ses effets secondaires comme la leucopénie et les diarrhées ainsi que son coût. En raison de ses effets secondaires nettement moindres, le clopidogrel, un autre inhibiteur du récepteur adénosine-diphosphate est venu remplacer la ticlopidine.

Clopidogrel

Dans l'étude CAPRIE «Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events» l'efficacité du clopidogrel dans la prévention des événements vasculaires susmentionnés a été comparée à celle de l'aspirine. Un tiers des patients avait présenté avant le début de l'étude soit un AVC, un infarctus du myocarde ou une maladie occlusive des artères périphériques. Ainsi l'étude CAPRIE a en même temps étudié la prévention et la prévention secondaire de l'AVC. L'efficacité du clopidogrel a été démontrée dans les

Table 4
Causes rares d'AVC.

| Cause | Pathomécanismes de l'AVC | | | | | | |
|--------------------------|--|-----------|-----------|------------|-------------------|------------------------|---|
| | vasculopathie | thrombose | vasculite | vasospasme | embolie cardiaque | diathèse prothrombique | |
| abus de drogues | cocaïne | + | | + | + | + | |
| | amphétamine | | | | + | | |
| | héroïne | + | | + | | | |
| | alcool | | | | + | | |
| irradiation | + | | + | + | + | + | |
| maladie hématologique | erythrocytes (hémoglobulinurie paroxystique nocturne, polycythémie, drépanocytose) leucocytes (lymphomes ou leucémies aiguës) thrombocytes (thrombocytose essentielle, thrombocytose, dysfonction hyperprotéïnémie) avec ou sans augmentation des plasmocytes (maladie de Waldenström, myélome multiple) | | | | | | |
| pathologie immunologique | syndrome antiphospholipide primaire ou secondaire cryoglobulinémie | | | | | | |
| infection | bactéries, parasites, champignons, virus | | | + | + | + | + |
| vasculite | artérite géiganto-cellulaire, artérite de Takayasu, angéite granulomateuse du SNC | | | + | + | | |
| | vasculite lors de collagénoses | | | + | + | + | + |
| pathologies héréditaires | artériopathie cérébrale autosomale dominante avec leucoencéphalopathie sous-sorticale (CADASIL), maladie de Fabry, maladie de Leigh (MELAS avec myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, épisodes stroke-like) | | | | | | |

3 événements vasculaires. Les effets secondaires ont été semblables à ceux de l'aspirine. Toutefois dans une analyse d'un sous-groupe comprenant tous les AVC, analyse par ailleurs non prévue depuis le début, le clopidogrel n'était pas supérieur à l'aspirine dans la prévention secondaire. Compte tenu de son coût, le clopidogrel est donné comme antiagrégant plaquettaire de deuxième choix, tout comme la ticlopidine. Quelques centres donnent le clopidogrel comme premier choix chez des patients à risque élevé. Jusqu'à présent aucune étude n'a analysé si l'association aspirine-clopidogrel était plus efficace que chacune des deux substances seule.

Aspirine-dipyridamole

L'étude «European Stroke Prevention Study 2» (ESPS-2) a montré que la combinaison aspirine-dipyridamole évite de manière significative plus d'AVC que l'aspirine seule, le dipyridamole seul ou le placebo [67]. Comme les effets secondaires étaient comparables à ceux de l'aspirine et que les coûts sont modérés, certains centres utilisent l'association comme le traitement antiagrégant plaquettaire de premier choix. Un désavantage est celui des effets secondaires comme les céphalées et les diarrhées, qui non rarement conduisent à l'arrêt du traitement. Un autre désavantage est que l'efficacité de l'association

aspirine-dipyridamole lors d'infarctus du myocarde n'a été démontrée que dans une métaanalyse. L'efficacité de 50 mg/jour d'aspirine n'est pas prouvée dans la prévention de l'infarctus du myocarde, raison pour laquelle il est recommandé d'ajouter 100 mg/jour d'aspirine à l'association aspirine-dipyridamole en présence d'une maladie coronarienne. Les critiques de l'étude ESPS-2 concernent essentiellement le fait que l'efficacité de l'association aspirine-dipyridamole n'avait pas pu être démontrée dans des études précédentes plus petites; de ce fait, une confirmation de l'effet médicamenteux est attendue par une deuxième étude prospective et randomisée, en particulier par l'étude ESPRIT «European and Australian Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial» [69] qui est en cours. Les partisans de l'association aspirine-dipyridamole s'appuient sur une métaanalyse qui a inclus toutes les études actuelles et qui a pu montrer l'efficacité à l'égard de l'aspirine seule. D'autres critiques de l'étude ESPS-2 concernent le fait que la dose d'aspirine de 50mg dans le groupe contrôle était trop faible. A cela il peut être répondu que l'effet préventif de 50 mg/jour d'aspirine était tout aussi bon dans l'étude ESPS-2 que celui de la dose moyenne ou élevée [63], ce qui a été confirmé par les métaanalyses mentionnées plus haut [61–63].

Anticoagulation orale

L'efficacité de l'anticoagulation orale comme alternative aux antiagrégants plaquettaires n'est pas prouvée dans la prévention secondaire de l'AVC. Les études ESPRIT et «Warfarin-antiplatelet Recurrent Stroke Study» analysent actuellement cette question [70].

Thromboses sinusiennes et des veines cérébrales

Les thromboses sinusiennes et les thromboses veineuses cérébrales sont responsables de moins de 1% des AVC. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont les céphalées, les crises convulsives, des déficits moteurs ou sensitifs des troubles du langage, des troubles de la vigilance, un état confus et un œdème papillaire [71-74]. Cliniquement les patients se présentent avec l'un des 4 syndromes suivants, énumérés par ordre de fréquence décroissante: 1. Déficit focal; 2. Hypertension intracrânienne isolée avec céphalées et œdème papillaire; 3. Syndrome du sinus caverneux avec chemosis, proptose et ophthalmoplégie douloureuse; 4. Encéphalopathie subaiguë [71, 72, 75]. Les syndromes susmentionnés peuvent se manifester de manière simultanée ou alors de manière progressive. Le diagnostic se fait le plus souvent grâce à l'IRM et aux séquences angiographiques ainsi qu'au Ct-scan cérébral. Le traitement, fondé sur les résultats de deux petites études prospectives et randomisées, consiste en héparine intraveineuse full-dose ou administration sous-cutanée d'une héparine de bas poids moléculaire (nadroparin), même si un ramollissement hémorragique est présent [76]. Il n'y a pas de consensus sur la durée nécessaire de l'anticoagulation orale, comme il n'y a pas d'études prospectives et randomisées [71, 73, 77-79]. Par analogie au traitement des thromboses veineuses profondes, une anticoagulation d'une durée entre 3 et 6 mois est recommandée [80, 81]. Le pronostic à long terme des thromboses sinusiennes est bon en particulier si l'anticoagulation est débutée rapidement après le début des symptômes [71, 73, 74, 77-79]. Pour cette raison une thrombolyse intraveineuse ou locale ne rentre en ligne de compte que lors que l'évolution est défavorable sous traitement d'héparine.

Références

- Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: Outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999;53(Suppl 4):S15-S24.
- Sacco RL, Shi T, Zamanilow MC, Kargmann D. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-34.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction: The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989;20:983-9.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
- Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
- Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes BR, et al, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with metformin compared with conventional treatment and risk of complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854-64.
- Anonymus. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al, for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al, for the CARE investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:185-8.
- Bousser MG. Stroke in women. *Circulation* 1999;99:463-7.
- Herrington DM. The HERS trial results: Paradigms lost? *Ann Intern Med* 1999;131:463-6.
- Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999;30:282-6.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.

- 23 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systemic review. *Br Med J* 1997;315:1571-77.
- 24 Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al., for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical results in 1415 patients. *Stroke* 1999;30:1751-8.
- 25 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic stenosis. *Stroke* 1996; 27:260-5.
- 26 Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Fnan JW, Ferguson GG, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Medical complications associated with carotid endarterectomy. *Stroke* 1999;30:1759-63.
- 27 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, et al., for the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-84.
- 28 Sivaguru A, Venables GS, Beard JD, Gaines PA. European carotid angioplasty trial. *J Endovasc Surg* 1996;3:16-20.
- 29 Theron JG, Payelle GG, Coshun O, Huet HF, Guimareaus L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996;201:627-36.
- 30 Yadaw JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WD. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 1997;95:376-81.
- 31 Yadaw JS, Mathur A, Roubin GS, Iyer SS, Wong PMT, et al. Elective carotid artery stenting in presence of contralateral occlusion. *Circulation* 1997;96:1-306.
- 32 Yadaw JS, Roubin GS, King P, Iyer S, Vitek J. Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy. *Stroke* 1996;27:2075-9.
- 33 Al-Mubarak N, Roubin GS, Liu MW, Dean LS, Gomez CR, Iyer SS, Vitek JJ. Early results of percutaneous intervention for severe coexisting carotid and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:600-2.
- 34 Teitelbaum GP, Lefkowitz MA, Giannotta SL. Carotid angioplasty and stenting in high-risk patients. *Surg Neurol* 1998; 50:300-11.
- 35 Chastain HD, Roubin GS, Iyer SS, Mathur A, Gomez CR, Vitek JJ, et al. Carotid stenting versus carotid endarterectomy in octogenarians. *Circulation* 1997;96:1-443.
- 36 Kniemeyer HW, Aulich A, Schlachetzki F, Steinmetz H, Sandmann W. Pseudo- and segmental occlusion of the internal carotid artery: a new classification, surgical treatment and results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:310-20.
- 37 Widder B, Kleiser B, Krapp H. Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions. *Stroke* 1994;25:1963-7.
- 38 Belkin M, Mackey W, Pessin MS, Caplan LR, O'Donnell TF. Common carotid artery occlusion with patent internal and external carotid arteries: Diagnosis and surgical management. *J Vasc Surg* 1993;17:1019-28.
- 39 Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-93.
- 40 The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. *Stroke* 1998; 29:1389-92.
- 41 Marks MP, Marcellus M, Norbash AM, Steinberg GK, Tong D, Albers GW. Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999;30:1065-69.
- 42 The French Study of Aortic Plaques in Stroke Study Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334:1216-21.
- 43 Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarencu P, on behalf of the FAPS Investigators. Aortic plaque morphology and vascular events. *Circulation* 1997; 96:3838-41.
- 44 Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1317-22.
- 45 Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
- 46 Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briet E, Rosendaal FR. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994;330:307-8.
- 47 The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
- 48 Baumgartner RW, Mattle HP, Czerny T. *Stroke in cancer*. Cambridge: Blackwell, 1998.
- 49 Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study, Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46:1301-5.
- 50 Hart RG, Albers GW, Koudstaal PW. *Cardiembolic stroke*. Malden MA: Blackwell Science, 1999.
- 51 Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with foramen ovale, atrial septal aneurysm or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995;130:1083-8.
- 52 Devuyst G, Paciaroni M, Bogousslavsky J. Secondary stroke prevention: A European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 3):29-36.
- 53 Biousse V, D'Anglejan-Chatillon J, Massiou H, Bousser MG. Time course of symptoms in extracranial carotid artery dissections. A series of 80 patients. *Stroke* 1995;26:235-9.
- 54 Schievink WI, Mokri B, O'Fallon WM. Recurrent spontaneous cervical artery dissection. *N Engl J Med* 1994;330:393-7.
- 55 Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology* 1995;45:691-8.
- 56 Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology* 1996;46:356-9.
- 57 Schievink W, Mokri B, Garrity JA, Nichols DA, Piepgras DG. Ocular motor nerve palsies in spontaneous dissections of the cervical internal carotid artery. *Neurology* 1993;43:1938-41.
- 58 Sturzenegger M, Huber P. Cranial nerve palsies in spontaneous carotid dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56:1191-9.
- 59 Sturzenegger M, Steinke W. Dissektionen der Hirnarterien. *Ther Umsch* 1996;53:544-51.
- 60 Guillon B, Brunerau L, Biousse V, Djouhri H, Lévy C, Bousser MG. Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 1999;53:117-22.
- 61 Albers GW, Tijssen GP. Antiplatelet therapy: New foundations for optimal treatment decisions. *Neurology* 1999;53(Suppl 4): S25-S31).
- 62 Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9.
- 63 Tijssen JG. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole: a review of clinical trial results. *Neurology* 1998;51(Suppl 3):S15-S16.
- 64 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261-6.
- 65 Gent M, Easton JD, Hachinski V, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al., for the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989/1:1215-20.
- 66 Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke. *N Engl J Med* 1989;321:501-7.

- 67 Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- 68 Van Gijn J, Algra A. Secondary stroke prevention with drugs: Single or combined therapy? *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl 3):24-28.
- 69 Major ongoing stroke trials. Anticoagulants versus aspirin and the combination of aspirin and dipyridamole versus aspirin only in patients with transient ischemic attacks or nondisabling ischemic stroke: ESPRIT (European and Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial). *Stroke* 1999;30:1301.
- 70 Mohr JP, for the WARSS Group. Design considerations for the Warfarin-Antiplatelet Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:156-7.
- 71 Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
- 72 Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis – a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
- 73 Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, Al Tahan A, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995;26:1193-5.
- 74 Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- 75 Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999;53:1537-42.
- 76 De Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
- 77 Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, et al. Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
- 78 Perkin G. Cerebral venous thrombosis: developments in imaging and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 59:1-3.
- 79 Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996;27:243-6.
- 80 Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-6.
- 81 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarkker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
- 82 Di Rocco C, Iannelli A, Leone G, Moschini M, Valori M. Heparin-urokinase treatment in aseptic dural sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1981;38:431-5.
- 83 Higashida RT, Helmer E, Halbach VV, Hieshima GB. Direct thrombolytic therapy for superior sagittal sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:S4-S6.
- 84 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;384:1329-39.

Des tirés à part peuvent être obtenus dès l'automne 2000 auprès de la Fondation suisse de cardiologie, Schwarztorstrasse 14, Case postale, 3000 Berne 14.

Deutsch erschienen in Nr. 21/2000