

Thérapie de l'AVC en phase aiguë

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

Le délai d'acheminement d'un patient avec un AVC dans un centre disposant d'un team cérébro-vasculaire est décisif, puisque les traitements de phase aiguë susceptibles d'améliorer son pronostic doivent être administrés dans les trois premières heures (thrombolyse intraveineuse), respectivement les six premières heures (thrombolyse intra-artérielle). Une connaissance exacte des indications et des contra-indications est la condition sine qua non du succès d'une thrombolyse. S'il n'est pas possible de pratiquer une thrombolyse, un traitement par aspirine représente la meilleure alternative. L'indication à l'héparine ne concerne qu'un nombre limité de situations. Les mesures médicales de base visant à traiter ou prévenir les complications de l'AVC sont aussi importante que la thrombolyse ou les antiagrégants.

L'infarctus cérébral résulte d'une occlusion artérielle causée par une thrombose in situ ou un embol. La cascade ischémique est réversible dans les deux cas si l'on agit assez rapidement. Même si le centre de la lésion est endommagé de façon irréversible, on peut sauver du tissu cérébral dans la région de la pénombre [1].

Thrombolyse systémique intraveineuse

Les premières études de fibrinolyse ont été réalisées avant l'avènement du CT-scan, c'est à dire à une époque où il n'était pas encore possible de différencier les AVC ischémiques et hémorragiques, et les premiers résultats furent décevants [2, 3]. C'est donc seulement après que ce traitement se soit avéré efficace dans l'infarctus du myocarde et que des techniques d'imageries modernes aient été développées que l'on s'est à nouveau intéressé au bénéfice potentiel de la thrombolyse intraveineuse. Plusieurs grandes études et méta-analyses [4-11] permettent aujourd'hui de répondre à cette question de la façon suivante:

Objectifs

1. Connaissance de l'indication à une thrombolyse intraveineuse
2. Connaissance de l'indication à une thrombolyse intra-artérielle
3. Connaissance de l'indication à l'aspirine ou l'héparine

1. *Le délai d'application joue un rôle primordial.* La seule étude montrant des résultats positifs pour les «endpoints» était l'étude NINDS. Dans cette étude, la moitié des patients ont été traités dans les premières 90 minutes, l'autre moitié dans les 180 minutes. Dans les autres études dont les délais de traitement étaient de 4, 5 ou 6 heures, ce sont également les patients traités dans les premières trois heures qui ont une évolution de tendance plus favorable.
2. *L'interaction des thrombolytiques avec l'aspirine ou l'héparine* augmente le taux de complications, respectivement d'hémorragie. Il est par conséquent déconseillé d'introduire un traitement d'aspirine ou d'héparine simultanément à la thrombolyse.
3. *Le risque d'hémorragie est plus élevé chez les patients dont le CT-scan cérébral révèle une hypodensité étendue.* Les thrombolytiques ne devraient par conséquent pas être administrés si l'hypodensité dépasse un tiers du territoire sylvien.
4. *Le risque d'hémorragie est plus élevé avec la streptokinase qu'avec le rt-PA.* Il est par conséquent préférable d'utiliser le rt-PA dans l'AVC ischémique.
5. *Des facteurs individuels jouent également un rôle.* Les patients âgés, ceux qui ont une hypertension artérielle de longue date ou une leuco-encéphalopathie ont plus de risques de développer une hémorragie. Il n'y a par ailleurs pas de données chez les enfants.

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; S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, 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. Heffet, 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 (rédacteur de l'article); B. Meier, Berne; R. Mordasini, Berne; M. Mosso, Zurich; F. Müller, Scherzigen; 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:
Prof. Heinrich Mattle
Neurologische Klinik und Poliklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
Tél. 031 632 21 11
Fax 031 632 96 79
E-mail heinrich.mattle@insel.ch

Tableau 1

Méta-analyse des patients traités dans les trois heures avec du rt-PA (ECASS I, II, NINDS).

Traitement dans les 3 heures	rt-PA	Placebo
Total des patients traités	440	426
Morts ou invalides à 90 jours	254	305
Morts ou invalides à 90 jours (%)	57,73%	71,6%
Chi-Quadrat 2,15 (df = 2), z = 4,27		
Odds ratio en faveur du traitement = 0,55 (CI 0,41–0,72)		

Tableau 2

Mortalité des patients traités dans les trois heures.

Traitement dans les 3 heures	rt-PA	Placebo
Total des patients traités	393	389
Morts à 90 jours	65	70
Morts à 90 jours (%)	16,54%	17,99%
Chi-Quadrat 2,15 (df = 1), z = 0,52		
Odds ratio en faveur du traitement = 0,91 (CI 0,63–1,32)		

Tableau 3

Hémorragie intracrânienne chez les patients traités par rt-PA dans les 3 heures (ECASS II, NINDS).

Traitement dans les 3 heures	rt-PA	Placebo
Total des patients traités	393	389
Hémorragies intracrâniennes symptomatiques et asymptomatiques	41	15
Hémorragies intracrâniennes symptomatiques et asymptomatiques (%)	10,43%	3,86%
Chi-Quadrat 0,67 (df = 1), z = 3,56		
Odds ratio en cas de traitement = 2,68 (CI 1,56–4,62)		

Etudes rt-PA

L'étude NINDS, dont la fenêtre de traitement était de trois heures, a donné des résultats positifs. Elle a montré une diminution non significative de la mortalité (4%) et une réduction significative du degré de handicap (en comparaison du groupe de patients sous placebo, 13% de plus ont atteint la cote 0 ou 1 de l'échelle modifiée de Rankin). Dans l'étude ECASS I et II avec des fenêtres allant jusqu'à 6 heures, on a constaté un trend non significatif en faveur d'une survie sans handicap. Si l'on partageait la population de l'étude ECASS II en deux groupes selon l'échelle de Rankin (<2 et >3), on obtenait une différence significative de 8,3% (p=0,024) en faveur des patients traités. Cette analyse par sous-groupe a toutefois été effectuée rétrospectivement et ne faisait pas partie des «primary endpoints». Dans l'étude ATLANTIS on n'a pas constaté de différence entre le groupe traité entre la 4ème et 5ème heure et le groupe placebo (34% versus 32%). Si l'on effectue une méta-analyse de tous

les patients traités avec du rt-PA avant 3 heures dans ces trois études, on obtient un effet positif significatif (tab. 1) [12].

L'emploi d'une dose de rt-PA de 0,9 mg/kg ne réduit pas la mortalité (NINDS et ECASS II) (tab. 2).

Le prix à payer pour le traitement, c'est une augmentation significative du taux d'hémorragie intracrânienne (tab. 3).

Malgré l'augmentation du nombre d'hémorragies intracrâniennes (toutes n'étant par ailleurs pas symptomatiques), ces chiffres montrent que le traitement de rt-PA à une dose de 0,9 mg/kg est efficace dans les trois premières heures après l'apparition des symptômes. Si l'on traite 1000 patients, on peut s'attendre à 65 hémorragies; d'un autre côté, le traitement épargnera la mort ou un handicap à 140 de ces 1000 patients.

En conclusion, sur la base de ces données, il est aujourd'hui fondé de recommander et pratiquer la thrombolyse intraveineuse avec une dose de rt-PA de 0,9 mg/kg dans les trois premières heures. Deux conditions doivent être réunies: d'une part l'emploi des mêmes indications et contra-indications que dans l'étude NINDS, d'autre part que le traitement reste dans les mains de médecins expérimentés sur le plan cérébro-vasculaire (optimalement un team de neuro-radiologues et de radiologues) [13–16].

Au-delà de la troisième heure après le début de l'AVC on ne peut recommander l'emploi du rt-PA intraveineux d'une manière générale.

Thrombolyse intra-artérielle locale

Il y a déjà plus de dix ans qu'on a montré que l'application intra-artérielle d'urokinase pouvait recanaliser des vaisseaux occlus, et que ce type de traitement augmentait les chances d'une récupération clinique [17–21]. L'étude prospective randomisée PROACT II a montré la même chose avec la prourokinase [22]. On a inclus dans cette études des patients avec une occlusion du segment M1 et M2, c'est-à-dire avec une *occlusion du tronc ou d'une des branches principales de l'artère sylvienne*. La chance d'échapper à un handicap sévère (Rankin <2) était de 40% pour le groupe de patients traités avec la prourokinase contre 25% pour le groupe placebo; en d'autres termes le groupe traité avait 60% plus de chance de survivre l'AVC sans handicap majeur que le groupe placebo. Si l'on stratifie ces groupes selon l'ampleur de l'AVC selon le score NIHSS, on constate que le groupe des patients avec un NIHSS supérieur à 10 a tendance à profiter mieux d'une lyse que celui avec un NIHSS inférieur à 10. Si l'on extrapole les données de PROACT II on peut calculer qu'on épargne un handicap sévère à 150 patients pour 1000 patients traités. La mortalité était la même dans les deux groupes (25% dans le groupe prourokinase, 27% dans le groupe témoin).

Le pronostic des patients traités par thrombolyse intra-artérielle locale dépend de plusieurs facteurs [23]. Les patients qui ont le meilleur pronostic sont

Tableau 4

Indication à l'héparine dans l'AVC aigu.

Thrombose veineuse cérébrale*
Dissection de la portion extracrânienne de l'artère carotide interne ou dissection vertébrale**
AVC aigu associé à une sténose carotidienne serrée** [33]
Thrombus intraluminal dans une artère à destinées cérébrale**
AVC cardio-embolique à haut risque de récurrence**

* Recommandation sur la base d'études prospectives randomisées

** Recommandations non basées sur des études prospectives randomisées

Tableau 5

Thérapie médicamenteuse de l'AVC.

Jusqu'à 3 heures après le début des symptômes: thrombolyse intra-artérielle ou intraveineuse, aspirine en cas de contre-indication
Jusqu'à 6 heures après le début des symptômes: thrombolyse intra-artérielle, aspirine si ce traitement ne peut être appliqué
Plus de 6 heures après le début des symptômes: aspirine; héparine dans quelques situations particulières (voir tableau 4)

ceux qui montrent une amélioration clinique de plus de 4 points sur l'échelle NIHSS dans les premières 24 heures (c'est-à-dire des patients avec des infarctus de petite dimension), ceux chez qui l'on parvient à une bonne recanalisation ainsi que ceux qui bénéficient d'un traitement à moins de 4 heures des premiers symptômes. Le taux d'hémorragie consécutif à une lyse intra-artérielle était de 2/43 (4,7%) dans la série bernoise, de 11/108 (10%) dans l'étude PROACT II.

En cas de thrombose basilaire on préfère d'une manière générale la thrombolyse intra-artérielle locale à la thrombolyse systémique veineuse [24]. Si le patient n'est pas comateux, on peut effectuer une lyse encore 6 heures après le début des symptômes. Le degré de vigilance avant le début de la lyse est un facteur pronostic très important.

La thrombolyse intra-artérielle locale avec de l'urokinase a également été employée avec succès dans le traitement de l'infarctus rétinien sur occlusion de l'artère centrale de la rétine [25]. Il n'existe à l'heure actuelle pas d'étude prospective randomisée. Une étude avec un collectif témoin historique a montré un bénéfice significatif [26]. Cinq des 17 patients qui avaient présenté une cécité monoculaire soudaine et qui avaient bénéficié d'un traitement dans les 6 heures avaient récupéré une acuité visuelle de 0,7 ou plus. Parmi les 15 contrôles historiques, la meilleure acuité visuelle était de 0,2.

La technique de la thrombolyse intra-artérielle locale reste liée à aux centres médicaux qui disposent

d'un team cérébro-vasculaire et d'un neuroradiologue interventionnel. La thrombolyse intra-artérielle locale peut être pratiquée jusqu'à 6 heures après le début des symptômes.

Aspirine et autres antiagrégants plaquettaires

Si la thrombolyse est contre-indiquée, généralement parce que les patients parviennent à l'hôpital trop tard, l'aspirine représente le traitement de choix chez les patients avec un AVC d'origine non embolique [27, 28]. Si l'on donne l'aspirine dans les premières 48 heures, la mortalité diminue de 1% et 1% de plus de patients récupèrent complètement en comparaison de l'évolution spontanée. Les autres antiagrégants plaquettaires, en particulier la glycoprotéine IIb/IIIa (fibane) ont été pour l'instant peu étudiés dans l'AVC aigu et pourraient jouer un rôle important dans le futur.

Héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire et héparinoïde [29]

L'héparine non fractionnée standard à une dose de 2x 12 500 E s.c. dans l'AVC aigu s'est révélée délétère dans le l'étude IST («International Stroke Trial»), dans le sens où l'augmentation du nombre d'hémorragies extra- et intracrâniennes a largement contrebalancé un bénéfice éventuel. L'effet (négatif ou positif) d'une dose plus faible (2x 5000 E s.c.) associée à l'aspirine n'a pas pu être évalué d'une façon claire dans l'étude IST. L'emploi de l'héparine fractionnée s'est révélé bénéfique dans l'étude FISS. L'étude complémentaire FISS n'a cependant pas pu reproduire ces résultats. Une étude très détaillée avec l'héparinoïde Orgaran s'est révélée négative [30]. De manière générale, il n'y a actuellement pas d'indication pour l'héparine et les héparinoïdes dans l'AVC aigu en raison de l'augmentation du risque d'hémorragie. La seule indication reste la prévention d'une récurrence précoce d'AVC lorsque le risque de récurrence est particulièrement élevé, par exemple dans le cas d'un événement embolique. Sur le versant veineux, deux petites études randomisées prospectives montrent un bénéfice du traitement d'héparine [31, 32]. Les indications à un traitement d'héparine, dans la mesure où la taille de l'infarctus ne contre-indique pas ce type de traitement, sont résumées dans le tableau 4.

En cas de fibrillation auriculaire, le risque de récurrence d'AVC dans la phase aiguë ne dépasse pas le risque d'hémorragie iatrogène. En conséquence il est recommandé de donner de l'aspirine en phase aiguë, puis de remplacer l'antiagrégant par une anticoagulation orale une semaine après l'AVC.

Le tableau 5 résume les traitements aigus de l'AVC.

Tableau 6
Complications les plus fréquentes de l'AVC aigu.

Neurologiques
Œdème cérébral
Augmentation de la pression intracrânienne
Hydrocéphalie
Transformation hémorragique de l'AVC
Hémorragie intra-infarctus
Crises épileptiques
Aspiration
Hypoventilation
Contractures
Ankylose
Décubitus
Générales
Fièvre
Pneumonie
Dyselectrolytémie
Décompensation diabétique
Troubles du rythme cardiaque
Thrombose veineuse profonde
Embolie pulmonaire
Infection urinaire
Dénutrition

Tableau 7
Evolution de 1631 patients suisses ayant présenté un AVC.

	n	%
décédés 2 semaines après l'AVC	155	9,5%
décédés 6 mois après l'AVC	377	32,1%
dépendants 6 mois après l'AVC	714	43,8%
décédés ou dépendants 6 mois après l'AVC	1091	66,9%
survivants 6 mois après l'AVC	1254	77%
à la maison	867	69%
chez des parents	18	1%
dans une maison de retraite	79	6%
dans un établissement médicalisé	212	17%
à l'hôpital	78	6%

Mesures générales dans la phase aiguë [34–36]

Les complications cérébrales et non-cérébrales (voir tableau 6) peuvent considérablement influencer la mortalité et la morbidité de l'AVC [37]. L'hypertension intracrânienne peut être combattue par une position semi-assise, une légère hyperventilation et une thérapie osmotique. En cas d'infarctus hémisphérique ou cérébelleux à caractère expansif, une craniectomie décompressive peut sauver la vie du patient. La fièvre aggrave le dommage cérébral et doit être agressivement combattue avec des antipyrétiques. Il faut veiller à corriger les troubles métaboliques (électrolytes, glucose). Un hématoците trop élevé (>48 à 50%) doit être corrigé avec des solutions hypoto-

niques ou une saignée. Une éventuelle crise épileptique nécessite l'introduction d'antiépileptiques, et les infections concomitantes l'emploi d'antibiotiques. On veillera à maintenir une fonction cardiaque et respiratoire adéquate, car une défaillance respiratoire ou cardiaque a des conséquences particulièrement néfastes sur l'ischémie cérébrale. Les causes les plus fréquentes d'hypoxie sont l'obstruction partielle des voies respiratoires, une pneumonie d'aspiration ou le développement d'atélectases. Les troubles du rythme cardiaque peuvent non seulement être à l'origine de l'AVC, mais également représenter la cause du décès après l'AVC, spécialement chez les patients avec un AVC bulbaire. En règle générale il est recommandé de ne pas (ou seulement peu) corriger une hypertension artérielle dans le contexte d'un AVC. Parfois l'emploi d'hypertenseurs est nécessaire. Dans la phase aiguë, une tension artérielle élevée est nécessaire pour maintenir une perfusion suffisante de la pénombre par les voies collatérales. C'est pour la même raison que la plupart des auteurs recommandent le lit strict pendant les premiers jours de l'AVC. Il faut également mettre en œuvre un traitement de physiothérapie pour prévenir les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses dans cette phase; si cette période se prolonge, le bénéfice d'un traitement d'héparine fractionnée dépasse le petit risque d'hémorragie. Chez les patients confinés au lit pour une longue période, il est nécessaire de pratiquer une prophylaxie du décubitus.

Pronostic et facteurs de pronostic

Le tableau 7 montre le pronostic des patients avec un AVC en Suisse [38]. Plusieurs facteurs déterminent le pronostic, comme par exemple l'âge, la taille et le type d'AVC, ou encore l'ampleur du déficit neurologique initial [39]. Le pronostic est meilleur en cas d'AVC lacunaire qu'en cas d'AVC territorial. Les échelles cliniques comme l'échelle NIH-stroke-scale ont une grande valeur prédictive [40]. Un score >16 correspond à une grande probabilité de décès ou d'invalidité permanente, alors que les patients avec un score de <6 récupèrent en général complètement sans traitement.

Références

- 1 Heiss WD, Grond M, Thiel A, von Stockhausen HM, Rudolf J. Ischemic brain tissue salvaged from infarction with alteplase. *Lancet* 1997;349:1599-600.
- 2 Meyer JS, Gilroy J, Bernhart ME, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: randomized evaluation of intravenous streptokinase. In: Millikan CH, Siekert RG, Whishnant JP, eds. *Cerebral vascular diseases*. Fourth Princeton Conference. New York: Grune and Stratton; 1965. p. 200-213.
- 3 Flechter AP, Alkjaersig N, Lewis M, et al. A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke* 1976; 7:135-42.
- 4 The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-7.

- 5 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study Group (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 6 The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-50.
- 7 Multicentre Acute Stroke Trial - Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1995;346:1509-14.
- 8 Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al for the Australian Streptokinase Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996;276:961-6.
- 9 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
- 10 Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for acute ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- 11 Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischemic stroke (Cochran Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Updated Software.
- 12 Hacke W, Brott T, Caplan LR, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology* 1999;53(Supp 4):S3-S14.
- 13 Lyden PD, Grotta JC, Levine SR, Marler JR, Frankel MR, Brott TG. Intravenous thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 1997;49:14-29.
- 14 Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1996;27:1711-8.
- 15 Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. *Stroke* 1997;28:214-8.
- 16 National Stroke Association Consensus Statement. Stroke: the first six hours. Emergency evaluation and treatment. *Stroke Clinical Updates*, National Stroke Association, 1997.
- 17 Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamadori A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988;19:802-12.
- 18 Del Zoppo GJ, Ferbert A, Otis S, et al. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in acute carotid artery stroke. *Stroke* 1988;19:307-13.
- 19 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-22.
- 20 Zeumer H, Freitag H-J, Zanella F, Thie A, Arning C. Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). *Neuroradiology* 1993;35:159-62.
- 21 Théron J, Coskun O, Huet H, Oliveira G, Toulas P, Payelle G. Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory. *Interventional Neuroradiology* 1996;2:111-26.
- 22 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al for the PROACT Investigators. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-11.
- 23 Gönner F, Remonda L, Mattle HP, Sturzenegger M, Ozdoba C, Lövblad KO, et al. Local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1894-900.
- 24 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Bruckmann H, del Zoppo GJ. Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-22.
- 25 Schumacher M, Schmidt D, Wakhloo AK. Intraarterial fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion. *Neuroradiology* 1993;35:600-5.
- 26 Weber J, Remonda L, Mattle HP, et al. Selective intra-arterial fibrinolysis of acute retinal artery occlusion. *Stroke* 1998;29:2076-9.
- 27 International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- 28 CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
- 29 Munoz-Torrero JJ, Tiez-Tejedor E. Anticoagulation and antiaggregation: implication in the acute phase of stroke following IST, CAST, TOAST, FISS and FISS bis. *Rev Neurol* 1999;29:769-80.
- 30 The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1304-6.
- 31 Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehrain S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- 32 De Bruijn SFTM, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
- 33 Adams HP, Bendixen BH, Leira E, Chang KC, Davis PH, Woolson RF, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TROAST). *Neurology* 1999;53:122-5.
- 34 Mattle HP, Ringelstein EB. Therapie und Prophylaxe der zerebralen Ischämien. *Ther Umschau* 1996;53:573-84.
- 35 The European Ad Hoc Consensus Group: Bogousslavsky J, Brott T, Diener HC, et al. Optimizing intensive care in stroke: An European perspective. *Cerebrovascular Diseases* 1997;7:113-28.
- 36 Bogousslavsky J (ed). *Acute stroke treatment*. London: Martin Dunitz; 1997.
- 37 Adams HP, Brott TGG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health-care professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-14.
- 38 Mattle HP, Eicher Vella E, Bassetti C, Sandercock P. International Stroke Trial Switzerland - Einige epidemiologische Daten. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1964-9.
- 39 Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke: prognosis and a prediction of the effect of medical treatment on outcome and health care utilization. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997;28:1335-42.
- 40 Adams HP, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.

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

Deutsch erschienen in Nr. 15/2000