



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION PROFESSIONNELLE

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire

ARGUMENTAIRE

Mars 2008

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	5
Méthode de travail	6
1. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique	6
1.1 Choix du thème de travail.....	6
1.2 Comité d'organisation.....	6
1.3 Comité de pilotage.....	6
1.4 Groupe de travail	7
1.5 Groupe de lecture.....	7
1.6 Version finale des recommandations	7
1.7 Validation par le Collège de la HAS	7
1.8 Diffusion.....	8
1.9 Niveau de preuve et grade des recommandations	8
2. Gestion des conflits d'intérêts	8
3. Recherche documentaire	8
1.10 Bases de données.....	8
1.11 Stratégie de recherche	8
Argumentaire	11
1 Introduction	11
1.1 Méthode.....	11
1.2 Demandeur.....	11
1.3 Cibles ¹²	
1.4 Champ de la recommandation	12
1.5 Objectifs de l'argumentaire et définitions	12
1.5.1 Objectifs de l'argumentaire	12
1.5.2 Définitions	12
1.5.3 Évolution de l'incidence des AVC.....	13
1.5.4 Diagnostic étiologique des infarctus cérébraux et des AIT	13
1.5.5 Risque de récurrence après un infarctus cérébral	14
1.5.6 Risque cardiaque après infarctus cérébral.....	15
1.5.7 Mortalité après infarctus cérébral	15
1.5.8 Conclusion	16
2 Contrôle des facteurs de risque chez tous les patients après un infarctus cérébral ou un AIT	17
2.1 Pression artérielle.....	17
2.2 Lipides	27
2.1.1 Statines et AVC	27
2.1.2 Niveau de cholestérol cible.....	33
2.1.3 Autres hypolipémiants	34
2.1.4 Approche globale du patient dyslipidémique.....	35
2.3 Diabète	37
2.1.5 Contrôle de l'HTA	38
2.1.6 Contrôle des lipides	39
2.1.7 Contrôle de la glycémie	41
2.4 Tabac ⁴⁵	
2.5 Alcool ⁴⁶	
2.6 Obésité	48
2.7 Habitudes alimentaires.....	50
2.8 Activité physique.....	52
2.9 Traitement hormonal de la ménopause	52
2.10 Contraception hormonale	56
2.11 Hyperhomocystéinémie	56
2.12 Syndrome d'apnées du sommeil	58
3 Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une cardiopathie	61
3.1 Fibrillation auriculaire non valvulaire	61
3.1.1 Antithrombotique.....	61

3.1.2	Traitement antiarythmique.....	66
3.1.3	Conclusion.....	67
3.2	Infarctus du myocarde et dysfonction ventriculaire gauche.....	69
3.3	Anomalies du septum interauriculaire.....	72
3.4	Valvulopathies.....	75
3.4.1	Rétrécissement mitral rhumatismal.....	75
3.4.2	Prothèses valvulaires.....	75
3.4.3	Prolapsus de la valve mitrale.....	78
3.4.4	Calcifications valvulaires.....	78
4	Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à la maladie des petites artères ou d'origine indéterminée.....	80
4.1	Traitements antithrombotiques.....	80
4.1.1	Antiagrégants plaquettaires.....	80
4.1.2	Anticoagulants oraux.....	87
4.2	Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à l'athérosclérose.....	90
4.2.1	Sténose athéroscléreuse de la carotide interne extracrânienne.....	90
4.2.2	Sténose athéroscléreuse de l'artère vertébrale extracrânienne.....	98
4.2.3	Sténose athéroscléreuse intracrânienne.....	99
4.2.4	Athérosclérose de la crosse de l'aorte.....	102
4.3	Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à la maladie des petites artères.....	103
4.4	Infarctus cérébral cryptogénique du sujet jeune.....	104
5	Causes particulières.....	105
5.1	Coagulopathie.....	105
5.1.1	Thrombophilie héréditaire.....	105
5.1.2	Syndrome des antiphospholipides.....	106
5.2	Drépanocytose.....	107
5.3	Dissections artérielles cervicales et intracrâniennes.....	110
	Annexe 1. Résultats de la phase d'adaptation.....	112
	Annexe 2. Classification des étiologies des infarctus cérébraux et AIT.....	125
	Annexe 3. Sténose carotidienne : méthodes de mesure et schéma.....	129
	Annexe 4. Classification révisée des critères pour le syndrome des anticorps antiphospholipides.....	130
	Bibliographie.....	131
	Participants.....	148

Abréviations

ADA	American Diabetes Association
AGP	angioplastie
AHA	American Heart Association
AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APL	antiphospholipides
ARA II	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ASA	American Stroke Association
ASIA	anévrisme du septum interauriculaire
AVC	accident vasculaire cérébral
EC	endartériectomie carotidienne
FA	fibrillation auriculaire
FANV	fibrillation auriculaire non valvulaire
FOP	foramen ovale perméable
HbA1c	hémoglobine glyquée
HR	<i>hazard ratio</i>
HTA	hypertension artérielle
IC 95 %	intervalle de confiance à 95 %
HDL	<i>high density lipoproteins</i>
IDM	infarctus du myocarde
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMC	indice de masse corporelle
IRM	imagerie par résonance magnétique
INR	<i>international normalized ratio</i>
LDL	<i>low density lipoproteins</i>
LP	libération prolongée
OR	<i>odds ratio</i>
PA	pression artérielle
PPC	pression positive continue
RP	recommandation professionnelle
RPC	recommandation pour la pratique clinique
RR	risque relatif
RRA	réduction du risque absolu
RRR	réduction du risque relatif
SAS	syndrome d'apnées du sommeil
THM	traitement hormonal de la ménopause

Méthode de travail

1. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations professionnelles sont définies comme des « propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique (RPC) est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles (RP). Elle correspond à la modification d'une ou de plusieurs RPC existantes pour le développement et la mise en œuvre d'une RP adaptée au contexte local. Ces modifications peuvent conduire à :

- des changements mineurs tels que la simple traduction d'une RPC de sa langue d'origine vers celle de ses futurs utilisateurs ;
- la création d'une nouvelle RP, adaptée aux besoins de ses futurs utilisateurs, élaborée à partir de plusieurs RPC existantes, où chaque proposition de recommandation a été modifiée pour répondre au mieux aux exigences de son nouveau contexte.

Le processus d'adaptation est fondé sur des principes fondamentaux :

- le respect des principes de l'*evidence-based medicine* ;
- des méthodes fiables pour assurer la qualité et la validité de la RP produite ;
- une approche participative impliquant les différents professionnels concernés ;
- une prise en compte du contexte pour une application optimale dans la pratique courante ;
- la rédaction d'un rapport explicite et transparent ;
- un format flexible adapté aux besoins et circonstances spécifiques.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. Il signale les travaux pertinents existants, notamment les recommandations. Il propose des professionnels susceptibles de participer au comité de pilotage et aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Comité de pilotage

Un comité de pilotage est constitué par la HAS. Il est composé :

- du président du groupe de travail ;
- du chef de projet de la HAS ;
- du chargé de projet ;

- de certains membres du groupe de travail, experts scientifiques reconnus du thème abordé et pouvant représenter des sociétés savantes des disciplines impliqués ;
- d'un documentaliste de la HAS.

Le rôle du comité de pilotage est de prendre en charge la phase d'adaptation, qui comprend quatre étapes et qui conduit à l'élaboration de la première version de l'argumentaire scientifique :

- recherche et sélection des RPC publiées sur le thème ;
- évaluation des RPC sélectionnées ;
- adaptation des recommandations issues d'une ou de plusieurs RPC ;
- rédaction de la première version de l'argumentaire scientifique.

Ces quatre étapes sont décrites dans le guide méthodologique, *Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes*, édité par la HAS en février 2007.

1.4 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de la santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour :

- sélectionner, analyser et synthétiser avec le comité de pilotage les RPC existantes ;
- sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale disponible depuis la fin de la recherche bibliographique des RPC sélectionnées.

Le chargé de projet rédige ensuite l'argumentaire scientifique suivant un protocole particulier, en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président. Les membres du groupe de travail discutent de l'argumentaire scientifique avant d'élaborer des recommandations qui seront soumises à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des membres de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission Evaluation des stratégies de santé).

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission Evaluation des stratégies de santé. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission Evaluation des stratégies de santé, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne gratuitement sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Niveau de preuve et grade des recommandations

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau 1). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau 1. Grade des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

2. Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3. Recherche documentaire

1.10 Bases de données

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis)
- National Guideline Clearinghouse (États-Unis)

1.11 Stratégie de recherche

La stratégie documentaire a consisté dans un premier temps à l'identification de recommandations internationales sur la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La recherche documentaire a été la suivante (2000-2007, toutes langues) :

(Cerebrovascular Accident OU Hypoxia-Ischemia, Brain OU Brain Ischemia OU Stroke [Title/Résumé] OU Brain hypoxia [Title/Résumé] OU Brain ischemia [Title/Résumé] OU Cerebrovascular accident [Title/Résumé] OU Ischemic attack, transient OU Transient ischemic attack)

ET

(Secondary [texte libre]) ET (Prevention and control OU Prevention [texte libre])

ET

Practice Guideline OU Practice Guidelines OU Guideline OU Guidelines OU Health Planning Guidelines OU Consensus Development Conferences OU Consensus Development Conferences, NIH

Après l'analyse et la sélection des recommandations identifiées, une mise à jour de la recherche documentaire des recommandations retenues a été conduite.

En fonction du thème, la recherche a été limitée aux méta-analyses, revues de littérature ou essais contrôlés randomisés ou aux essais cliniques.

Stratégie de recherche documentaire :

Type d'étude / Sujet	Mots clés initiaux	Période de recherche	Nombres de références
Syndrome des antiphospholipides	<i>Cerebrovascular Accident OU Hypoxia-Ischemia, Brain OU Brain Ischemia OU Stroke [Title/Résumé] OU Brain hypoxia [Title/Résumé] OU Brain ischemia [Title/Résumé] OU Cerebrovascular accident [Title/Résumé] OU Ischemic attack, transient OU Transient ischemic attack</i>	2005-2007	43 réf.
	<i>Antiphospholipid Syndrome</i>		
Lacuna	<i>Lacunar infarct OU Lacunar infarction OU Lacunar ischemic stroke</i>		56 réf.
Troubles de la coagulation	<i>Blood Coagulation Disorders</i>		59 réf.
Antiagrégants plaquettaires (méta-analyses et revues de littérature)	<i>Platelet Aggregation Inhibitors]</i>		38 réf.
Diabète	<i>Diabetes Mellitus OU Diabetes Mellitus, Type 2 OU Diabetes Mellitus, Type 1</i>		40 réf.
Habitudes alimentaires	<i>Diet OU Diet, Sodium-Restricted OU Diet, Carbohydrate-Restricted OU Diet, Protein-Restricted OU Diet, Fat-Restricted OU Diet, Vegetarian OU Diet Fads OU Diet, Mediterranean OU Diet, Reducing OU Diabetic Diet OU Food Habits</i>		60 réf.
Drépanocytose	<i>Anemia, Sickle Cell</i>		87 réf.
Hypertension (recommandations, méta-analyses, essais contrôlés randomisés)	<i>Hypertension OU Antihypertensive Agents</i>		141 réf.
Hyperhomocystéinémie	<i>"Hyperhomocysteinemia"</i>		53 réf.
Dyslipidémies (recommandations, méta-analyses, essais contrôlés randomisés)			

Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire

	<i>Anticholesteremic Agents OU Dyslipidemias OU Lipoproteins, LDL OU Lipoproteins, LDL Cholesterol OU Simvastatin OU Cholesterol OU Cholesterol OU Pravastatin OU Antilipemic Agents</i>	192 réf.
Tabac	<i>Tobacco OU Smoking OU Smoking cessation</i>	111 réf.
Alcool	<i>Alcohol OU Alcohol drinking OU Wine</i>	64 réf.
Obésité	<i>Obesity OU Obesity, morbid</i>	33 réf.
Apnée du sommeil	<i>Sleep Apnea Syndromes OU Sleep Apnea, Central OU Sleep Apnea, Obstructive</i>	67 réf.
Activité physique	<i>Physical activity [titre/résumé] OU Motor activity OU Sport</i>	40 réf.
THS	<i>Hormone Replacement Therapy OU Estrogen Replacement Therapy</i>	54 réf.
Athérosclérose	<i>Atherosclerosis OU Intracranial Arteriosclerosis OU Coronary Arteriosclerosis OU Carotid Stenosis</i>	104 réf.
Observance (2000-2006)	<i>Patient Compliance OU Compliance OU Treatment Refusal OU Directly Observed Therapy</i>	62 réf.

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Méthode

Cette recommandation professionnelle (RP) a été réalisée selon la méthode d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique (RPC), qui est l'une des méthodes utilisées par la HAS pour élaborer des RP. Elle correspond à la prise en compte d'une ou de plusieurs RPC existantes pour le développement et la mise en œuvre d'une RP adaptée au contexte français. Dans le cadre de cette méthode, un comité de pilotage a été constitué, dont la mission était de sélectionner les RPC qui ont été utilisées pour l'élaboration de cette RP. Pour cela, les membres du comité de pilotage ont évalué le contenu des RPC disponibles, ainsi que leur qualité en termes de qualité méthodologique d'élaboration et de validité interne. L'applicabilité des recommandations des RPC a aussi été appréciée. À la fin de ce processus appelé phase d'adaptation, les RPC retenues constituent la base de l'argumentaire, celui-ci étant alors complété par l'analyse de la littérature disponible depuis la fin de la recherche documentaire des RPC sélectionnées. Ainsi, en termes de présentation de l'argumentaire, les chapitres correspondant aux différentes questions abordées ont été complétés de la façon suivante :

1. Synthèse des recommandations sources retenues, partie dans laquelle une synthèse de l'argumentaire des différentes recommandations retenues est réalisée.
2. Données complémentaires, qui présentent une analyse des publications identifiées lors de la mise à jour.
3. Conclusion générale, tirée à partir des données issues des deux chapitres précédents. Une analyse critique des argumentaires des RPC retenues peut être réalisée dans ce chapitre.
4. Recommandations, des recommandations sont proposées dans ce dernier chapitre. Elles pourront être les mêmes que celles proposées dans une ou plusieurs RPC retenues ou différentes en fonction des données apportées par les références identifiées lors de la mise à jour.

L'argumentaire a ensuite été transmis aux membres d'un groupe de travail qui l'ont discuté avant d'élaborer des propositions de recommandations ensuite soumises à un groupe de lecture. Après prise en compte des modifications proposées par le groupe de lecture, la version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation ont été discutés par la commission Evaluation des stratégies de santé. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations ont été revus par le groupe de travail. La commission a rendu son avis au Collège de la HAS. Sur proposition de la commission Evaluation des stratégies de santé, le Collège de la HAS a validé le rapport final et autorisé sa diffusion.

Les résultats de la phase d'adaptation de cette RP sont présentés en annexe 1.

La HAS remercie l'American Heart Association/American Stroke Association, dont le travail a permis de contribuer à l'élaboration de ces RP.

1.2 Demandeur

Un dossier de saisine a été complété par la Société française neuro-vasculaire pour l'élaboration de RPC portant sur la « prévention primaire et secondaire des accidents ischémiques cérébraux ». Pour la Société française neuro-vasculaire, cette demande s'intègre dans le cycle des travaux réalisés par l'Anaes sur la prise en charge initiale des AVC, sur les unités neuro-vasculaires, sur la place de l'imagerie, sur la prise en charge des accidents ischémiques transitoires (AIT) et sur les sténoses carotidiennes.

Un dossier de saisine a été complété par la Société française de neurologie pour l'élaboration de RPC portant sur la « prévention secondaire après un accident ischémique cérébral ».

Par ailleurs, le groupe de travail des RPC portant sur la « prise en charge diagnostique et [le] traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire » a fait une demande formalisée non écrite pour l'élaboration de recommandations sur la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

1.3 Cibles

Les recommandations sont destinées aux neurologues, médecins généralistes, cardiologues, gériatres, médecins et chirurgiens vasculaires, ainsi que tout professionnel de la santé concerné par le thème.

1.4 Champ de la recommandation

Les recommandations concernent la prévention des événements vasculaires [AVC, infarctus du myocarde (IDM) et décès vasculaire] chez les patients ayant eu un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire.

1.5 Objectifs de l'argumentaire et définitions

1.5.1 Objectifs de l'argumentaire

Cette RP est consacrée à la « prévention vasculaire après un infarctus cérébral (IC) ou un accident ischémique transitoire (AIT) ». Elle concerne ces deux catégories de patients parce que les stratégies thérapeutiques mises en œuvre sont similaires.

Les recommandations s'appliquent aux AIT dès que le diagnostic est établi. Suivant le rapport de l'Anaes consacré au traitement médical en phase aiguë des AVC, la phase aiguë de l'infarctus cérébral correspond aux 15 premiers jours d'évolution. Cependant, la durée de la phase aiguë est variable et dépend de la sévérité et de la taille de l'infarctus. Elle sera individualisée chaque fois qu'un traitement y confèrera des bénéfices ou des risques particuliers.

Cette RP porte sur la prévention de l'ensemble des événements vasculaires [accident vasculaire cérébral (AVC), IDM et décès vasculaire], parce que l'infarctus cérébral confère non seulement un risque élevé de récurrence, mais aussi un risque conséquent d'IDM et de décès d'origine vasculaire.

1.5.2 Définitions

Une nouvelle définition de l'AIT a été proposée en 2000 et adoptée par l'Anaes, (*Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte*, 2004). Le diagnostic d'AIT requiert la démonstration de l'intégrité du tissu cérébral par une IRM. En cas d'ischémie focalisée à l'imagerie, le diagnostic d'infarctus cérébral est retenu, quelle que soit la durée du déficit neurologique. Cette définition n'a pas été retenue pour la recherche documentaire et l'analyse de la littérature parce qu'elle n'a pas été appliquée aux études épidémiologiques et aux essais thérapeutiques étudiés dans l'argumentaire. Les définitions des événements vasculaires cérébraux sont les suivantes :

- un infarctus cérébral est un déficit neurologique focal d'installation brutale, durant plus de 24 heures, d'origine ischémique. *Stricto sensu*, la visualisation d'une hypodensité au scanner ou d'un hypersignal à l'IRM est requise pour affirmer l'infarctus. En pratique, nombre d'études épidémiologiques ou d'essais randomisés reposent exclusivement sur le scanner, dont la sensibilité est insuffisante pour objectiver les infarctus de petite taille (infarctus lacunaire ou du tronc cérébral par exemple). Une définition négative, majoritairement utilisée dans les études, est donc préférée : un infarctus cérébral correspond à un déficit neurologique focal d'installation brutale durant plus de 24 heures pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) exclut toute autre cause potentielle et notamment une hémorragie cérébrale ;

- un AIT est un déficit neurologique focal d'installation brutale, durant moins de 24 heures, d'origine ischémique, c'est-à-dire pour lequel la neuro-imagerie exclut une autre cause aux troubles neurologiques ;
- un hématome cérébral est un déficit neurologique focal d'installation brutale, pour lequel la neuro-imagerie (scanner ou IRM) met en évidence une hémorragie récente congruente avec les signes cliniques ;
- l'AVC est de mécanisme indéterminé si aucune imagerie cérébrale n'est réalisée.

Dans certaines études, seul le terme « accident vasculaire cérébral » est employé : il regroupe les infarctus cérébraux, les hématomes cérébraux et les AVC de mécanismes indéterminés, à l'exclusion des AIT. Le terme anglais correspondant est « *stroke* ».

L'utilisation inconstante des examens de neuro-imagerie et le choix de critères de jugement distincts dans les essais thérapeutiques expliquent que les résultats des études puissent être exprimés de manières différentes et ne soient pas toujours parfaitement concordants. Il a été décidé que le terme « infarctus cérébral » remplacerait ceux d'accident ischémique constitué, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique, employés dans les études et qui semblent source de confusion. Le terme « hématome cérébral » remplacera ceux d'hémorragie cérébrale ou d'AVC hémorragique. Le terme « AVC » sera employé chaque fois que la distinction entre infarctus et hématome n'est pas effectuée.

1.5.3 Évolution de l'incidence des AVC

De nombreuses études ont mesuré l'évolution de l'incidence des AVC au cours des 20 dernières années. Les résultats de deux études représentatives sont rapportés.

L'étude OXVASC effectuée dans le comté d'Oxford permet d'évaluer l'impact des mesures de prévention (Rothwell, 2004). Réalisée en 2002-2004, elle a répliqué l'étude OCSP effectuée 20 ans plus tôt dans la même région. L'incidence des infarctus cérébraux a diminué de 1,93/1 000 patient-année en 1982-1984 à 1,42/1 000 patient-année en 2002-2004 (incidence relative : 0,73 ; IC 95 % : 0,62-0,86). En 2002-2004, les patients ayant présenté un infarctus cérébral recevaient davantage de traitements médicamenteux (hypotenseurs, hypolipémiants et antithrombotiques) et avaient un meilleur contrôle de leurs facteurs de risque. Ainsi, 47 % étaient traités pour hypertension *versus* 20 % en 1982-1984 ($p < 0,0001$) ; la pression artérielle (PA) était de 147/82 *versus* 156/88 mmHg ($p < 0,0001$). Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une amélioration comparable soit survenue dans le reste de la population et rende compte, au moins en partie, de la réduction d'incidence observée.

Les résultats du registre des AVC de Dijon sont différents : l'incidence est restée stable au cours des années 1985-2004 (Benatru, 2006). Au cours de cette période, le nombre total d'AVC recensés a augmenté de 11 %. L'âge moyen de survenue est passé de 66 à 71 ans pour les hommes et de 68 à 76 ans pour les femmes. Les infarctus cérébraux représentent 89 % des cas, les hématomes cérébraux, 9 %, et les hémorragies sous-arachnoïdiennes, 2 %. La mortalité à 28 jours des infarctus cérébraux a diminué de près de 40 % au cours de la même période. Une incidence stable et une réduction de la mortalité ont pour conséquence une augmentation de la prévalence des infarctus cérébraux. La prévention des événements vasculaires après un infarctus cérébral concerne donc un nombre croissant de patients et en particulier de sujets âgés.

1.5.4 Diagnostic étiologique des infarctus cérébraux et des AIT

L'infarctus cérébral est un syndrome aux causes multiples. Les trois principales sont l'athérosclérose des artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte ; les embolies d'origine cardiaque ; les maladies des petites artères cérébrales, responsables des infarctus lacunaires. D'autres causes plus rares peuvent être rencontrées : dissections des artères cervicales ou intracrâniennes, thrombophilies, etc. Le diagnostic étiologique repose sur la réalisation d'explorations complémentaires et l'application de critères diagnostiques précis. Malgré un bilan exhaustif, un nombre élevé d'infarctus cérébraux restent de cause indéterminée. Les critères les

plus utilisés sont ceux de l'essai TOAST. Les différentes causes d'infarctus cérébral sont rappelées en annexe 2.

Dans une revue de quatre études réalisées en population générale et regroupant 1632 patients, 13 à 17 % des infarctus sont d'origine athéroscléreuse, 16 à 23 % sont des infarctus lacunaires, 19 à 27 % sont d'origine cardio-embolique, 2 à 6 % ont une autre cause et 35 à 42 % restent de mécanisme inconnu (Schultz, 2003).

Dans un registre allemand multicentrique de 5 017 patients hospitalisés dans 29 services de neurologie pour infarctus cérébral, 21 % ont un infarctus d'origine athéroscléreuse, 25 % un infarctus cardio-embolique, 20 % un infarctus lacunaire par maladie des petites artères, 3,5 % un infarctus d'autre cause et 7 % un infarctus avec au moins deux causes potentielles. Le diagnostic étiologique reste imprécis dans 23,5 % des cas (Grau, 2001).

1.5.5 Risque de récurrence après un infarctus cérébral

Cinq études réalisées dans la population générale ont évalué le risque de récurrence après un premier infarctus cérébral (tableau 2). Ces études ne sont pas soumises aux biais des études hospitalières, dont le recrutement exclut *de facto* les infarctus non invalidants évalués en externe et les infarctus les plus graves, non admis dans les centres spécialisés. Elles sont plus représentatives que les essais thérapeutiques, qui sont effectués dans des populations sélectionnées. Elles ne sont pas soumises aux biais des registres multicentriques internationaux, constitués dans des pays aux systèmes de soins très différents et reposant sur une sélection des patients selon des critères stricts limitant l'application de leurs résultats à une proportion limitée des infarctus cérébraux.

Tableau 2. Études dans la population générale évaluant les risques de récurrence et de décès après un premier infarctus cérébral. L'étude de Perth a exclu les récurrences survenues avant 21 jours

Étude	Période	Âge moyen	Durée de suivi	Récurrence	Décès
OCSF (n = 545)	1982-1988	72	6,5 ans	29,7 % (19-40) à 5 ans	-
Rochester (n = 911)	1975-1989	74,5	5 à 18 ans	12 % (10-14) à 1 an 29 % (26-32) à 5 ans	27 % à 1 an 53 % à 5 ans
Perth (n = 370)	1989-1990	73	5 ans	8,8 % (5,4-12) à 6 mois 22,5 % (17-28) à 5 ans	58 % à 5 ans
Erlangen (n = 531)	1994-1998	73	2 ans	11,5 % à 2 ans	35 % à 2 ans
Manhattan (n = 655)	1990-1997	70	4 ans	7,7 % (5,5-10) à 1 an 18,3 % (15-22) à 5 ans	16 % à 1 an 41 % à 5 ans

Malgré des divergences tenant aux époques différentes de réalisation des études, à la diversité des pays et des systèmes de soins, aux méthodes variables de comptabilisation des événements, les résultats sont proches et permettent d'estimer le risque de récurrence à 10 % la première année et à 20-30 % à 5 ans. Ce risque est plus élevé que celui d'un premier infarctus dans la même population, après appariement sur l'âge et le sexe (Petty, 1998). Plus de 90 % des récurrences d'AVC sont des infarctus cérébraux (Petty, 1998 ; Hanckey, 1998).

Le risque de récurrence est maximal immédiatement après l'infarctus : 1,5 % (0,6-2,5) à 30 jours (Dhamoon, 2006) ; 4 % (3,1-5,6) à 30 jours (Petty, 1998). Dans une population sélectionnée d'infarctus cérébraux mineurs et d'AIT, l'étude OXVASC a rapporté un taux d'infarctus cérébral de 8 % (2,3-17) à 7 jours et de 11,5 % (4,8-18,2) à 30 jours (Coull, 2004).

Une méta-analyse de quatre études réunissant 1 709 infarctus cérébraux a évalué le risque de récurrence précoce en fonction du sous-type étiologique de l'infarctus (Lovett, 2004). Le risque de récurrence est accru en cas d'infarctus d'origine athéroscléreuse, à 7 jours (OR 3,3 ; IC 95 % : 1,5-7,0), 30 jours (OR 2,9 ; IC 95 % : 1,7-4,9) et 3 mois (OR 2,9 ; IC 95 % : 1,9-4,5). Il n'y a pas d'hétérogénéité entre les études. Les infarctus d'origine athéroscléreuse représentent seulement 14 % des cas, mais rendent compte de 37 % des récurrences à 30 jours. Ces résultats montrent la nécessité d'effectuer le bilan étiologique en urgence afin de mettre en œuvre la stratégie de prévention adaptée sans délai.

Le pronostic des récurrences d'infarctus cérébral a été évalué dans une étude hospitalière de 1 138 AVC hospitalisés en unité neuro-vasculaire (Jorgensen, 1997). Les récurrences représentaient 23 % des cas ; la sévérité du déficit neurologique à l'arrivée était plus élevée et la mortalité en phase aiguë, accrue (28 % *versus* 16 %, $p < 0,0001$).

1.5.6 Risque cardiaque après infarctus cérébral

Une méta-analyse a évalué le risque d'IDM et de décès de cause vasculaire (autre qu'une récurrence d'AVC) chez 65 996 patients inclus dans 39 études publiées entre 1980 et 2005 (Touzé, 2005). Le risque annuel d'IDM est de 2,1 % (1,9-2,4) et celui de décès vasculaire, de 2,2 % (1,7-2,7).

Dans l'étude de Manhattan, 655 infarctus cérébraux ont été suivis pendant cinq ans, et les événements vasculaires, colligés (Dhamoon, 2006). Le diagnostic d'IDM au cours du suivi était validé par un cardiologue et celui d'infarctus cérébral par un neurologue. Les causes de décès étaient analysées par les deux spécialistes. L'âge moyen des patients est de 70 ans ; 16 % ont un antécédent d'IDM, 11 % ont une fibrillation auriculaire (FA) et 14 % une insuffisance cardiaque. Le risque d'IDM est de 1,3 % (0,4-2,2) à 1 an, 3,9 % (2,1-5,5) à 3 ans et 4,7 % (2,6-6,7) à 5 ans. Le risque de décès d'origine cardiaque (IDM, insuffisance cardiaque, trouble du rythme, embolie pulmonaire) est de 6,4 % (4,1-8,6) à 5 ans alors que celui d'AVC fatal au cours de la même période est de 3,7 % (2,1-5,4).

1.5.7 Mortalité après infarctus cérébral

Dans l'étude de Rochester (États-Unis), les causes de décès ont été évaluées chez 444 patients ayant présenté un premier infarctus cérébral entre 1985 et 1989 (Vernino, 2003). La cause du décès était déterminée après revue des dossiers médicaux et éventuellement des comptes rendus d'autopsie (réalisée dans 19 % des cas). Le risque de décès après un premier infarctus cérébral est de 8 % à 7 jours, 17 % à 30 jours, 29 % à 1 an, 45 % à 5 ans. Ces taux restent significativement accrus après le premier mois par rapport à ceux d'une population de même origine appariée sur l'âge et le sexe. Les cardiopathies sont responsables de 22 % des décès et les récurrences d'infarctus cérébral de 9 %. Les facteurs de risque de décès identifiés lors de l'infarctus sont : l'âge élevé (RR 1,03 par an ; IC 95 % : 1,02-1,04) ; les antécédents d'IDM (RR 2,22 ; IC 95 % : 1,53-3,23), de FA (RR 1,71 ; IC 95 % : 1,22-2,39), d'insuffisance cardiaque (RR 1,50 ; IC 95 % : 1,09-2,06) ; et la sévérité de l'infarctus (RR 1,84 ; IC 95 % : 1,29-2,63).

Selon l'étude réalisée dans la population générale à Erlangen (Bavière), le sous-type étiologique d'infarctus cérébral est un facteur prédictif de survie : les infarctus lacunaires ont un taux de survie à 2 ans de 85 % (IC 95 % : 79-92) *versus* 55 % pour les infarctus cardio-emboliques (IC 95 % : 47-63) et 58 % (IC 95 % : 46-69) pour les infarctus d'origine athéroscléreuse (Kolominsky-Rabas, 2001).

Dans une méta-analyse de 19 études comparant le pronostic des infarctus lacunaires à celui des infarctus non-lacunaires, le risque de mortalité des infarctus non lacunaires est accru à 1 mois (OR 3,81 ; IC 95 % : 2,77-5,23), 1 an (OR 2,32 ; IC 95 % : 1,74-3,08) et 5 ans (OR 1,77 ; IC 95 % : 1,28-2,45) (Jackson, 2005).

1.5.8 Conclusion

Après un premier infarctus cérébral, le risque de récurrence est deux à trois fois plus élevé que le risque de survenue d'un IDM. Il est donc urgent de chercher la cause de l'infarctus cérébral ou de l'AIT afin de préciser le risque de récurrence à court terme et de mettre en œuvre un traitement spécifique, comme l'endartériectomie d'une sténose carotidienne.

Un tiers des décès survenant après le premier mois sont d'origine vasculaire ; deux tiers de ces décès sont d'origine cardiaque. Il est donc nécessaire d'identifier et de traiter les patients à haut risque d'événement cardiaque du fait d'une cardiopathie sous-jacente. En revanche, l'intérêt du dépistage d'une coronaropathie asymptomatique n'est pas démontré.

Bibliographie

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.
- Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, *et al.* Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37(7):1674-9.
- Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25(2):333-7.
- Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328(7435):326.
- Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66(5):641-6.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-66.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, *et al.* Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29(12):2491-500.
- Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005;128(Pt 11):2507-17.
- Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997;48(4):891-5.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32(12):2735-40.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62(4):569-73.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50(1):208-16.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31(5):1062-8.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, *et al.* Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363(9425):1925-33.
- Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34(8):2050-9.
- Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005;36(12):2748-55.
- Vernino S, Brown RD Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34(8):1828-32.

2 Contrôle des facteurs de risque chez tous les patients après un infarctus cérébral ou un AIT

2.1 Pression artérielle

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA.

Il existe une relation continue entre l'élévation de la PA et le risque d'AVC à partir de 115/75 mmHg. En prévention primaire, les méta-analyses d'essais randomisés ont montré que la réduction de 5 mmHg de la PA diastolique réduisait de 40 % le risque d'AVC et qu'une baisse de 10 mmHg de la PA systolique réduisait de 30 % le risque d'AVC. À côté du traitement pharmacologique, les mesures hygiéno-diététiques (baisse du poids, réduction des apports en sel et en boissons alcoolisées, activité physique régulière) concourent à faire baisser la PA.

Pour la prévention après un infarctus cérébral, le comité de pilotage a jugé nécessaire de compléter la recommandation source.

► Résultats des essais randomisés

La démonstration du bénéfice des hypotenseurs après un infarctus cérébral ou un AIT repose principalement sur deux essais randomisés (tableau 3).

L'essai HOPE a évalué un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le ramipril 10 mg par jour, comparativement au placebo chez 9 297 patients ayant un antécédent vasculaire ou un diabète avec d'autres facteurs de risque (HOPE Investigators, 2000). La PA à l'inclusion est de 139/79 mmHg ; la réduction de la PA sous traitement est seulement de 3/2 mmHg. Toutefois, ce point reste controversé : le traitement étant administré le soir et non le matin, la mesure de la PA en consultation pourrait sous-estimer la baisse de PA induite par le traitement. Une sous-étude a en effet montré une réduction de la PA moyenne des 24 heures de 10/4 mmHg sous ramipril, atteignant 17/8 mmHg la nuit (Svensson, 2001). Le ramipril a réduit le risque d'AVC, d'IDM ou de décès d'origine vasculaire de 22 % (IC 95 % : 14-30) et celui d'AVC de 32 % (IC 95 % : 16-44). Parmi les 1 013 patients inclus après un AIT ou un infarctus cérébral, la réduction des événements vasculaires est de 24 % (IC 95 % : 5-40). La PA des patients inclus après un AVC et son évolution sous traitement ne sont pas connues. Les résultats sur le critère récurrence d'AVC n'ont pas été publiés.

L'essai PROGRESS a évalué comparativement au placebo l'efficacité d'un IEC, le péridopril 4 mg par jour, éventuellement associé à un diurétique, l'indapamide 2,5 mg par jour, chez 6 105 patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral, d'hématome cérébral ou d'AIT datant de moins de 5 ans (PROGRESS Study Group, 2001). Le choix d'instaurer la monothérapie ou la bithérapie était laissé à l'investigateur. Les patients ont été soumis à une phase de « *run-in* », visant à évaluer la tolérance du traitement et qui a conduit à exclure 15 % des patients sélectionnés. La PA à l'entrée est de 147/86 mmHg. Il existe une réduction de 9/4 mmHg sous traitement actif et une baisse de 28 % (IC 95 % : 17-38) des AVC. Les événements vasculaires (AVC, IDM, décès vasculaire) sont réduits de 26 % (IC 95 % : 16-34).

Une méta-analyse de 7 essais randomisés incluant 15 527 patients suivis pendant 2 à 5 ans a évalué l'effet du traitement hypotenseur (bêtabloquant, diurétique ou IEC) comparativement au placebo après un AIT, un infarctus ou un hématome cérébral (Rashid, 2003). Les patients étaient inclus de 14 jours à 14 mois après l'événement. La baisse de PA sous traitement est modérée, inférieure à 10/5 mmHg. Les résultats confirment ceux de l'essai PROGRESS : il existe une réduction du risque de récurrence d'AVC (OR 0,76 ; IC 95 % : 0,63-0,92), du risque d'IDM (OR 0,79 ; IC 95 % : 0,63-0,98) et d'événements vasculaires

(AVC, IDM, décès vasculaire) (OR 0,79 ; IC 95 % : 0,66-0,95). Il ne s'agit pas d'une méta-analyse sur données individuelles, et il n'est donc pas possible d'évaluer l'effet du traitement dans des sous-groupes de patients (par exemple ceux inclus après infarctus cérébral, les sujets normotendus ou hypertendus, etc.).

Tableau 3. Résultats des essais HOPE et PROGRESS

Essais	Critère d'inclusion	Traitement	PA à l'entrée (mmHg)	Baisse de PA (mmHg)	Critère combiné AVC, IDM, décès vasculaire	Critère AVC
HOPE (n = 9 297)	AVC, IDM, AOMI, diabète	Ramipril 10 mg	139/79	3/2	RRR 22 % (IC 95 % : 14-30)	RRR 32 % (IC 95 % : 16-44) RRA 0,3 % /an
HOPE groupe AVC (n = 1 013)	AVC	Ramipril 10 mg	non publiée	non publiée	RRR 24 % (IC 95 % : 5-40)	non publié
PROGRESS (n = 6 105)	AVC, AIT < 5 ans	Périndopril 4 mg +/- Indapamide 2,5 mg	147/86	9/4	RRR 26 % (IC 95 % : 16-34)	RRR 28 % (IC 95 % : 17-38) RRA 1,1 % /an
PROGRESS Hypertendus (n = 2 916)	AVC, AIT < 5 ans	Périndopril 4 mg +/- Indapamide 2,5 mg	159/94	9,5/3,9	RRR 29 % (IC 95 % : 16-40)	RRR 32 % (IC 95 % : 17-44)
PROGRESS Normotendus (n = 3 189)	AVC, AIT < 5 ans	Périndopril 4 mg +/- Indapamide 2,5 mg	136/79	8,8/4,2	RRR 24 % (IC 95 % : 9-37)	RRR 27 % (IC 95 % : 8-42)

- AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IDM : infarctus du myocarde ; mmHg : millimètre de mercure ; RRA : réduction du risque absolu ; RRR : réduction du risque relatif.

► **Effets spécifiques des classes médicamenteuses**

La méta-analyse précitée a mis en évidence une hétérogénéité des résultats quant à la prévention des AVC ($p = 0,01$) et des événements vasculaires ($p = 0,002$) (Rashid, 2003). Cette hétérogénéité apparaît liée à une efficacité variable des classes thérapeutiques : l'association d'IEC et de diurétiques réduit le risque de récurrence d'AVC (OR 0,55 ; IC 95 % : 0,45-0,68), d'IDM (OR 0,55 ; IC 95 % : 0,38-0,79) et d'événement vasculaire (OR 0,58 ; IC 95 % : 0,48-0,69) ; les diurétiques réduisent les récurrences d'AVC (OR 0,68 ; IC 95 % : 0,50-0,92) et les événements vasculaires (OR 0,75 ; IC 95 % : 0,63-0,90) ; les IEC réduisent les IDM (OR 0,74 ; IC 95 % : 0,56-0,98) ; les bêtabloquants n'ont aucune efficacité sur les trois critères de jugement. Toutefois, ces résultats restent incertains. Ils pourraient s'expliquer par d'autres facteurs comme l'inclusion de sous-types différents d'AVC ou l'influence des comorbidités. L'efficacité accrue de l'association d'IEC et de diurétiques par rapport aux IEC a été rapportée dans l'essai PROGRESS, mais elle ne repose pas sur une comparaison randomisée, le choix du traitement ayant été laissé à l'investigateur.

Deux essais publiés après cette méta-analyse ont évalué les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) après un infarctus cérébral :

- L'essai MOSES a comparé l'éprosartan 600 mg par jour à un inhibiteur calcique, la nitrendipine 10 mg par jour : 1 405 patients hypertendus non équilibrés ont été randomisés après un infarctus cérébral, un AIT ou un hématome cérébral, et suivis pendant 2,5 ans (Schrader, 2005). Le critère de jugement principal regroupait la mortalité totale, les événements cérébro-vasculaires (AVC et AIT) et cardio-vasculaires (tout événement cardiaque, incluant l'IDM et l'insuffisance cardiaque). L'obtention d'une PA inférieure à 140/90 mmHg était recommandée dans le protocole et a nécessité l'adjonction d'autres traitements hypotenseurs chez deux tiers des patients. Après 2,5 ans de suivi, la PA était de 137/80 mmHg pour le groupe éprosartan et de 136/80 mmHg pour le groupe nitrendipine, 75 % des patients ayant une PA inférieure à 140/90 mmHg. Il existe une réduction du critère de jugement principal sous éprosartan (OR 0,79 ; IC 95 % : 0,66-0,96). Cette étude a de nombreuses limites méthodologiques : l'obtention d'un niveau de PA donné, nécessitant une polythérapie dans la majorité des cas, atténue l'importance du choix du traitement initial ; le critère de jugement inclut tous les événements cérébro-vasculaires, y compris les AIT ; il n'est pas limité au premier événement vasculaire, mais inclut l'ensemble des événements survenus, ce qui aboutit à comptabiliser plusieurs fois le même patient en cas d'événement récurrent. Lorsque seuls les premiers événements sont pris en compte, il n'y a aucun effet bénéfique sur la prévention des AVC.
- L'essai SCOPE a évalué le candésartan 8-16 mg par jour comparativement au placebo chez 4 937 patients âgés de 70 à 89 ans, dont la PA systolique était comprise entre 160 et 179 mmHg et la PA diastolique, entre 90 et 99 mmHg. La plupart des patients des deux groupes ayant reçu un traitement hypotenseur en ouvert, la différence de PA était seulement de 3,7/1,8 mmHg entre les deux groupes à la fin de l'étude. Il n'y a pas de réduction significative du risque d'événements vasculaires sous candésartan. Dans une analyse *a posteriori*, il existe une réduction du risque d'événements vasculaires dans le groupe des patients inclus après un AVC et traités par candésartan (RR 0,36 ; IC 95 % : 0,18-0,73) (Trenkwalder, 2005). Ce résultat obtenu dans un sous-groupe de 200 patients demande à être étayé par des études complémentaires.

Ces études n'ont pas démontré l'efficacité des ARA II sur la prévention des récurrences après un infarctus cérébral. Les essais ProFESS et ONTARGET en cours permettront de mieux préciser l'intérêt de cette classe médicamenteuse après un AVC.

Il n'existe pas d'études ayant évalué les inhibiteurs calciques dans la prévention des événements vasculaires après un infarctus cérébral.

► **Bénéfice du traitement chez les sujets normotendus**

Dans la méta-analyse précitée, 4 essais ont inclus des patients hypertendus ou normotendus (Rashid, 2003). Le traitement hypotenseur est bénéfique dans ces essais sur le risque d'AVC (OR 0,75 ; IC 95 % : 0,60-0,94) et sur celui d'événement vasculaire (OR 0,78 ; IC 95 % : 0,63-0,98).

Dans l'essai HOPE, les résultats détaillés concernant le sous-groupe des patients inclus après un AVC n'ont pas été publiés ; en particulier, la PA à l'entrée des patients n'est pas connue.

L'essentiel des résultats concernant le traitement des sujets normotendus provient de l'essai PROGRESS, où les patients ont été stratifiés en deux groupes, selon leur PA à l'inclusion : hypertendus (PA > 160/90 mmHg) ou normotendus (PROGRESS Collaborative Group, 2001). La catégorie des patients normotendus comprend donc des patients ayant une PA supérieure à 140 mmHg et des patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle (HTA), pourvu que leur PA soit inférieure à 160/90 mmHg à l'inclusion. À l'inclusion, la PA de l'ensemble des patients est de 147/86 mmHg, celle des hypertendus est de 159/94 mmHg et celle des normotendus de 136/79 mmHg. Une réduction similaire de 9/4 mmHg a été observée sous traitement actif dans les deux groupes. Le risque d'AVC est réduit de 28 % (IC 95 % : 17-38) sous traitement actif, de façon similaire chez les hypertendus (32 % ; IC 95 % : 17-44) et les normotendus (27 % ; IC 95 % : 8-42). Le bénéfice sur les événements vasculaires est de 29 % (IC 95 % : 16-40) chez les hypertendus et de 24 % (IC 95 % : 9-37) chez les normotendus.

Une analyse secondaire de cet essai a évalué le bénéfice du traitement hypotenseur selon la PA mesurée à l'inclusion (Arima, 2006). Les patients ont été séparés en quatre groupes : PA systolique < 120 mmHg (n = 350), PA comprise entre 120-139 mmHg (n = 1 787), PA comprise entre 140-159 mmHg (n = 2 386) et PA ≥ 160 mmHg (n = 1 572). Le choix par le prescripteur de la bithérapie périndopril/indapamide dépendait du niveau de PA : 42 % (PA systolique < 120 mmHg), 53 % (120-139 mmHg) 58 % (140-159 mmHg) et 68 % (≥ 160 mmHg). Les différences de PA sous traitement varient de 7,4 mmHg pour les sujets ayant une PA systolique < 120 mmHg à 11,1 mmHg pour ceux ayant une PA systolique ≥ 160 mmHg. La réduction de risque d'AVC est de 39 % (IC 95 % : 21-53) pour les patients ayant une PA systolique ≥ 160 mmHg, 31 % (IC 95 % : 11-46) pour ceux ayant une PA systolique entre 140-159 mmHg, 14 % (IC 95 % : -13-35) pour ceux ayant une PA entre 120 et 139 mmHg. Il n'existe pas de bénéfice pour les patients inclus avec une PA systolique < 120 mmHg (RR : 0 ; IC 95 % : -123-55).

► **Niveau optimal de PA sous traitement**

Les essais randomisés ayant validé le traitement hypotenseur après un AVC ont été réalisés avec des posologies fixes de médicaments, sans objectifs tensionnels préétablis. Il n'est donc pas possible de définir avec certitude un niveau de PA précis à atteindre. Plusieurs études d'observation ont évalué le risque de récurrence d'AVC selon le niveau de PA du patient au cours du suivi.

Une étude japonaise a évalué rétrospectivement le risque de récurrence d'AVC en fonction du niveau de PA au cours du suivi chez 368 hypertendus ayant présenté un AVC ou un AIT, suivis en moyenne 38 mois (Irie, 1993). Le taux annuel de récurrence est de 7,5 % par an et suit une courbe en J selon le niveau de PA diastolique au cours du suivi : il est de 3,8 % par an pour les patients ayant une PA diastolique comprise entre 80 et 84 mmHg, de 9,2 % par an pour ceux ayant une PA diastolique < 80 mmHg (p < 0,05) et de 11,5 % par an pour les patients ayant une PA diastolique > 85 mmHg (p < 0,01). Cette relation est indépendante de l'âge du patient et de l'usage d'antihypertenseurs. Elle existe pour les infarctus cérébraux : risque de récurrence 9,6 % par an pour une PA < 80 mmHg contre 2,7 % par an pour une PA

diastolique de 80-84 mmHg ($p < 0,01$), mais non pour les hématomes cérébraux : risque de récurrence 3,7 % par an pour une PA diastolique < 80 mmHg et de 4,1 % pour une PA diastolique de 80-84 mmHg.

Une analyse secondaire de l'essai UK-TIA comparant l'administration d'aspirine au placebo après un AIT ou un infarctus cérébral mineur datant de moins de six mois a évalué le risque de récurrence selon le niveau de PA au cours des quatre ans de suivi (Rodgers, 1996). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme et le traitement par aspirine, le risque de récurrence apparaît croissant avec le niveau de PA : il est de 7,1 % pour une PA diastolique ≤ 79 mmHg, de 10 % entre 80 et 89 mmHg, de 14,8 % entre 90 et 99 mmHg et de 17,3 % pour une PA diastolique ≥ 100 mmHg. Les résultats sont similaires pour la PA systolique.

Une étude multicentrique de 535 patients suivis en consultation quatre mois après l'AVC puis tous les 6 mois pendant 2 ans a évalué le risque de récurrence selon le niveau de PA au cours du suivi (Friday, 2002). Les patients ayant une PA diastolique ≥ 80 mmHg ont un risque de récurrence accru (RR 2,4 ; IC 95 % : 1,38-4,27) tout comme ceux ayant une PA systolique ≥ 140 mmHg (RR 2,4 ; IC 95 % : 1,39-4,15). Le risque de récurrence est similaire pour les patients ayant une PA diastolique < 60 mmHg et ceux ayant une PA comprise entre 60 et 80 mmHg ; il en est de même pour les patients dont la PA systolique est < 130 mmHg et pour ceux chez qui elle est comprise entre 130 et 140 mmHg. En analyse multivariée, une PA diastolique < 80 mmHg est associée à une réduction du risque de récurrence (RR 0,40 ; IC 95 % : 0,21-0,88).

Une analyse secondaire de l'essai PROGRESS a montré une relation significative entre la PA systolique sous traitement et le risque de récurrence d'AVC (Arima, 2006). Le risque de récurrence est de 2,2 %/patient-année pour une PA systolique < 120 mmHg, 2,8 %/patient-année pour une PA systolique comprise entre 120 et 139 mmHg, 3,35 %/patient-année pour une PA systolique comprise 140-159 mmHg et 6,75 %/patient-année pour une PA systolique ≥ 160 mmHg ($p < 0,0001$). Cette relation persiste après ajustement sur la PA à l'inclusion, l'âge, le sexe, le tabagisme, le diabète et le traitement reçu.

La majorité de ces études montre donc une réduction continue du risque d'AVC avec la baisse de la PA. La seule apportant des arguments pour une augmentation du risque de récurrence aux faibles niveaux de PA est une étude rétrospective, ayant inclus un faible nombre de patients et n'ayant que partiellement ajusté sur les facteurs de risque vasculaires associés (Irie, 1993). Les études montrant la bonne tolérance du traitement hypotenseur jusqu'à de faibles niveaux de PA ont été réalisées à distance de l'AVC : il n'existe pas de données comparables dans les premières semaines suivant l'AVC.

► Effets du traitement hypotenseur après infarctus cérébral

Une analyse *a posteriori* de l'essai PROGRESS a évalué l'effet du traitement hypotenseur chez les patients inclus après un infarctus cérébral ($n = 4\ 262$) ou un AIT ($n = 981$) (Chapman, 2004). La réduction du risque est similaire après infarctus cérébral (26 % ; IC 95 % : 12-38) et AIT (23 % ; IC 95 % : -23-52), mais n'est pas statistiquement significative pour les patients inclus après un AIT. Ce résultat négatif obtenu dans une analyse *a posteriori*, sur un faible nombre de patients, doit être considéré avec prudence.

Une analyse *a posteriori* de l'essai PROGRESS a évalué l'effet du traitement chez les patients inclus pour un infarctus cérébral ou un AIT et en FA (Arima, 2005). Les patients en FA ont un risque accru de 25 % d'événements vasculaires (IC 95 % : 3-52) par rapport à ceux en rythme sinusal. Le traitement hypotenseur réduit la PA de 7/3 mmHg et le risque d'événements vasculaires de 38 % (IC 95 % : 6-59) ; la réduction du risque d'AVC est de 34 %, différence non significative (IC 95 % : -13-61).

► Validité externe des essais randomisés

Sténose artérielle cervicale ou intracrânienne symptomatique

Il existe un risque d'hypoperfusion cérébrale en aval d'une sténose carotidienne, qu'un traitement hypotenseur pourrait majorer. Le risque d'infarctus cérébral pour un niveau de PA donné a été comparé entre les cohortes de patients traités médicalement dans les essais d'endartériectomie NASCET et ECST et celles des patients inclus après un infarctus cérébral non cardio-embolique dans des essais d'antiplaquettaires (Rothwell, 2003). Cette comparaison permet une évaluation indirecte du risque du traitement hypotenseur chez les patients porteurs d'une sténose carotidienne symptomatique.

Après un infarctus cérébral non cardio-embolique, le risque de récurrence croît régulièrement avec le niveau de PA ; en revanche, en cas de sténose carotidienne bilatérale $\geq 70\%$, la relation est inversée : HR 5,97 (IC 95 % : 2,43-14,68) pour une PA systolique < 130 mmHg ; HR 2,54 (IC 95 % : 1,47-4,39) pour une PA systolique comprise entre 130 et 149 mmHg ; HR 0,97 (IC 95 % : 0,40-2,35) pour une PA systolique ≥ 150 mmHg. Cette relation inverse entre le risque d'infarctus cérébral et la PA n'est pas retrouvée chez les patients opérés.

La présence d'une sténose carotidienne bilatérale est rare (2,5 % des patients inclus dans les essais d'endartériectomie). Réduire la PA chez ces patients n'est envisageable qu'une fois l'endartériectomie de la sténose symptomatique réalisée.

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral a été évalué chez 567 patients porteurs d'une sténose athéroscléreuse intracrânienne symptomatique supérieure à 50 % inclus dans l'essai WASID comparant aspirine et anticoagulant oraux (Turan, 2007). Les patients ayant une PA $> 180/115$ mmHg et ceux ayant des sténoses en tandem n'étaient pas inclus dans l'essai. Quarante-huit pour cent des patients étaient hypertendus. Le risque de récurrence a été évalué en fonction de la moyenne des pressions artérielles systoliques ou diastoliques mesurées au cours du suivi. Après ajustement sur les facteurs de risque et le degré de sténose, le risque d'infarctus cérébral en aval de la sténose croît avec le niveau de PA systolique ($p = 0,0002$) et diastolique ($p = 0,0005$). Par rapport aux patients ayant une PA systolique < 120 mmHg, ceux avec une PA systolique ≥ 160 mmHg ont un risque accru de récurrence d'infarctus cérébral en aval de la sténose (HR ajusté 3,9 ; IC 95 % : 1,1-14,1). Comparativement aux patients ayant une PA diastolique < 80 mmHg, ceux ayant une PA ≥ 80 mmHg ont un risque accru d'infarctus cérébral (HR ajusté 2,2 ; IC 95 % : 1,3-3,7). Ces résultats ont été obtenus chez des patients à l'état neurologique stabilisé, porteurs de sténoses de siège variable, le plus souvent modérées (62 % des sténoses étaient inférieures à 70 %).

Une étude prospective de 102 patients porteurs d'une sténose intracrânienne symptomatique a montré que le risque d'événement cérébro-vasculaire (AIT ou infarctus cérébral) est de 60,7 % en cas de sténose hémodynamique (définie par la survenue d'accident ischémique lors du changement de position ou après introduction d'un traitement hypotenseur) *versus* 31,7 % en cas de sténose non hémodynamique ($p = 0,009$) (Mazighi, 2006). En cas de sténose hémodynamique, une majoration du risque ischémique peut donc être induite par le traitement hypotenseur. Dans ce cas, l'absence de revascularisation peut conduire à ne pas réduire la PA.

Traitement des patients à PA normale (< 140/90 mmHg)

À distance de la phase aiguë de l'infarctus cérébral, il existe une variabilité importante de la PA.

Une étude a analysé les variations de la PA après un infarctus cérébral ou un AIT à partir des mesures colligées dans deux essais randomisés d'antiplaquettaires (Cuffe, 2006). La corrélation entre deux mesures de la PA à trois mois d'intervalle est médiocre (coefficient de corrélation de 0,40 et 0,56 pour la systolique et de 0,33 et 0,45 pour la diastolique). Une mesure unique peut donc conduire à considérer à tort un patient comme normotendu ; répéter les mesures au cours du suivi diminue le risque d'erreurs. Toutefois, trois mesures comprises entre 130 et 139 mmHg sur quelques mois laissent encore la possibilité d'observer une PA systolique moyenne supérieure à 140 mmHg au cours du suivi ultérieur chez 30 % des patients. La PA systolique des sujets normotendus étant de 136 mmHg à l'inclusion dans l'essai PROGRESS, les auteurs de cette analyse ont émis l'hypothèse que certains de ces patients aient été des hypertendus non diagnostiqués. Ils recommandent une surveillance régulière de la PA au décours d'un infarctus cérébral afin de déterminer son niveau réel et d'optimiser les décisions de traitement.

Contrôle de l'HTA après AVC

Une étude prospective, réalisée chez 187 patients, trois mois après un AVC a mesuré la PA en consultation et par mesure ambulatoire (MAPA) (Zakopoulos, 2006). Le contrôle de la PA est défini par une PA en consultation < 140/90 mmHg et par une MAPA < 135/85 mmHg. Il est obtenu chez 43 % des patients selon la mesure de consultation mais seulement chez 32 % selon la MAPA ($p < 0,001$) ; 16 % des patients normotendus en consultation ont une hypertension persistante, identifiée par la MAPA. Les patients diabétiques et ceux qui sont indépendants dans la vie quotidienne (score de Rankin < 2) ont un risque accru d'hypertension persistante.

Cette étude montre la mauvaise qualité du contrôle de l'HTA après un AVC et l'intérêt de la MAPA pour mieux évaluer le niveau réel de PA. Il n'existe pas d'étude disponible avec l'automesure de PA.

Sujets de plus de 80 ans

Il n'existe pas de données sur la prévention des récurrences d'AVC après 80 ans. Dans cette tranche d'âge, la prévalence élevée de la démence pose des problèmes spécifiques.

Après 80 ans, une réduction excessive de la PA pourrait être délétère, plusieurs études de cohorte ayant montré que l'hypotension artérielle (PA diastolique < 70 mmHg) est un facteur de risque de démence (Qiu, 2005). Il persiste donc une incertitude sur le rapport bénéfice-risque du traitement hypotenseur chez les sujets de plus de 80 ans, tant pour la prévention des récurrences d'AVC que pour l'effet sur les fonctions cognitives. En attendant des études ciblées sur cette population, le groupe de travail propose de suivre les recommandations de l'Anaes sur la « prise en charge des sujets adultes atteints d'HTA essentielle », qui restreint les indications du traitement aux sujets hypertendus (HAS, 2005).

► Délai d'instauration du traitement hypotenseur

Le traitement hypotenseur apparaît délétère en phase aiguë de l'infarctus cérébral.

L'essai INWEST a testé l'administration de nimodipine intraveineuse comparativement au placebo dans les 48 premières heures de l'infarctus cérébral (Ahmed, 2000). Il a été interrompu du fait d'un excès de morbi-mortalité dans le groupe traité par nimodipine. Il existe une relation statistiquement significative entre la baisse de PA diastolique induite par le traitement et l'aggravation du pronostic.

L'essai ACCESS (Schrader, 2003) est un essai de phase II ayant inclus 500 patients au décours d'un infarctus cérébral responsable d'un déficit moteur, traité par candésartan ou placebo durant 7 jours, lorsque la PA était supérieure à 200/110 mmHg, 6 à 24 heures après l'infarctus, ou supérieure à 180/105 mmHg, 24 à 36 heures après l'infarctus. Le traitement débutait par 4 mg de candésartan le premier jour, éventuellement augmenté à 8 mg puis

16 mg par jour si la PA demeurait supérieure à 160/100 mmHg le deuxième jour. Une mesure de la PA sur 24h était effectuée au septième jour. Tous les patients ayant une PA supérieure à 135/85 mmHg recevaient alors du candésartan. Le critère de jugement principal était le décès ou la dépendance mesurée sur l'index de Barthel à trois mois. L'essai devait inclure 500 patients, mais a été interrompu après 342 inclusions. Le délai d'inclusion était de 29 heures, la PA initiale de 196/103 mmHg. Il n'existait pas de différence de PA entre les deux groupes, tant pendant la phase randomisée de l'essai que dans les 12 mois suivants. Le critère principal de l'essai est négatif : il n'existe pas de réduction de mortalité ou de différence de handicap à un an ; en revanche, il existe une réduction des événements vasculaires à 12 mois (OR 0,47 ; IC 95 % : 0,25-0,89). La définition imprécise des événements vasculaires et l'absence d'explication d'un bénéfice à long terme après un essai randomisé de 7 jours rendent ces résultats incertains.

Il existe actuellement un consensus pour respecter l'HTA en phase aiguë de l'infarctus cérébral, sauf conditions particulières telles que fibrinolyse, insuffisance coronaire, œdème pulmonaire (*Prise en charge des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral, Aspects médicaux, Anaes 2002*).

► Conclusion

Pour une baisse de PA comparable, l'amplitude de la réduction du risque de récurrence d'AVC après un infarctus cérébral est similaire à celle observée en prévention primaire : une baisse d'environ 10/5 mmHg permet une réduction de 28 % du risque de récurrence d'AVC et de même amplitude du risque global d'événement vasculaire. Le bénéfice du traitement est présent chez les hypertendus. Chez les sujets normotendus (< 140/90 mmHg), l'intérêt d'une réduction supplémentaire de PA reste incomplètement étayé. L'existence de variations de la PA peut conduire à sous-estimer le niveau réel de PA du patient. Le recours à l'automesure de la PA est recommandé par le groupe de travail. Les essais réalisés ne permettent pas de définir un niveau optimal de PA à atteindre. Les études d'observation n'apportent pas d'arguments pour évoquer un surcroît de morbidité ou de mortalité en cas de réduction importante de la PA. Ces résultats ont été validés chez des sujets de 65 ans en moyenne, traités à distance de l'infarctus cérébral. Le traitement hypotenseur n'a pas été évalué chez le sujet dément ou très âgé (> 80 ans). Le traitement d'un sujet normotendu doit tenir compte de l'âge, de l'état cognitif et des comorbidités pour lesquelles un bénéfice est attendu (diabète, insuffisance rénale). Les traitements validés comprennent les diurétiques et les IEC. Les bêtabloquants n'ont pas d'efficacité et doivent être réservés à des indications spécifiques dictées par les comorbidités.

Recommandations

Un traitement hypotenseur est recommandé chez tout hypertendu après un infarctus cérébral ou un AIT (grade A), avec un objectif de PA en dessous de 140/90 mmHg. Il est recommandé de s'assurer du contrôle de la PA, notamment par l'automesure ou la MAPA.

En cas de diabète ou d'insuffisance rénale, il est recommandé d'abaisser la PA en dessous de 130/80 mmHg (grade B).

L'objectif tensionnel et les modalités de l'abaissement de la PA doivent prendre en compte l'existence d'une sténose $\geq 70\%$ ou d'une occlusion des artères cervicales ou intracrâniennes.

La réduction de la PA de 10 mmHg pour la systolique et de 5 mmHg pour la diastolique est associée à une réduction du risque vasculaire quel que soit le niveau initial de PA. Par conséquent, le traitement des sujets normotendus (PA < 140/90 mmHg) peut être envisagé (grade B).

Le traitement par diurétiques thiazidiques ou par une association diurétiques thiazidiques et IEC est d'efficacité démontrée (grade A). Les autres classes médicamenteuses peuvent être choisies en fonction des comorbidités ou du niveau tensionnel visé.

Une diminution des apports en sel en dessous de 6 grammes par jour est recommandée pour aider à réduire la PA chez l'hypertendu.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Ahmed N, Näsman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31(6):1250-5.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34(11):2741-8.
- Rodgers A, Macmahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313(7050):147.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, *et al.* The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34(7):1699-703.
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38(6):E28-32.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, Macmahon S, *et al.* Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069-75.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

• Données complémentaires

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, *et al.* Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35(1):116-21.
- Friday G, Alter M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002;33(11):2652-7.
- Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24(12):1844-9.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34(11):2583-90.

Neuf travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à juillet 2007 pour la mise à jour des données sur la PA :

- Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, *et al.* Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36(10):2164-9.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, *et al.* Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24(6):1201-8.
- Cuffe RL, Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2006;37(11):2776-83.
- Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
- Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-99.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, *et al.* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
- Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, *et al.* The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14(1):31-7.
- Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators, *et al.* Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115(23):2969-75.
- Zakopoulos N, Spengos K, Tsivgoulis G, Zis V, Manios E, Vemmos K. Assessment of blood pressure control in hypertensive stroke survivors: an ambulatory blood pressure monitoring study. *Blood Press Monit* 2006;11(5):235-41.

2.2 Lipides

La recommandation source retenue est celle de l'AHA/ASA (AHA, 2006).

L'hypercholestérolémie ne constitue pas un facteur de risque aussi bien établi pour la survenue d'un premier infarctus cérébral ou d'une récurrence que pour les affections coronariennes. Les études d'observation de cohortes n'ont pas montré d'association entre le niveau de cholestérol et le risque global d'AVC, ce résultat est habituellement relié au fait que ces études incluaient des AVC ischémiques et hémorragiques. Une association faible entre AVC et niveau de cholestérol a été observée dans différentes études épidémiologiques considérant uniquement le risque d'infarctus cérébral.

Le groupe de travail a abordé comme cela est développé dans l'argumentaire de l'AHA/ASA les aspects suivants : les traitements par statine, le niveau de cholestérol cible, l'approche globale du patient dyslipidémique et la question des autres traitements hypolipémiants. Puis il a discuté chacun de ces aspects en prenant en compte les données complémentaires.

2.1.1 Statines et AVC

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)

Il a été démontré chez les patients coronariens, à côté de la réduction des autres événements cardio-vasculaires, une réduction du risque d'AVC avec la simvastatine (étude 4S) et la pravastatine (étude CARE, LIPID).

L'étude Heart Protection Study (HPS) est un essai thérapeutique randomisé multicentrique en double aveugle de prévention primo-secondaire mené sur 20 356 patients en Angleterre, comparant la simvastatine (40 mg/jour) au placebo pour la réduction des événements cardio-vasculaires et la mortalité, chez des patients de 40 à 80 ans avec : 1) antécédent de maladie coronarienne ; 2) ou de maladie cérébro-vasculaire ou d'autres affections vasculaires ; 3) ou porteurs de facteurs de risque (diabète, HTA) ; 4) avec cholestérol total $\geq 1,35$ g/l. (MRC/BHF HPS, 2002). Après 5 ans de traitement, la simvastatine a permis une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs, y compris pour les patients avec LDL-cholestérol $< 1,16$ g/l ($n = 9\ 793$) et pour ceux avec LDL-cholestérol < 1 g/l ($n = 3\ 421$). Sous simvastatine, il a été constaté une réduction du risque relatif de 25 % (IC 95 % : 15-34) de premier AVC (4,3 % *versus* 5,7 %) ; le risque d'infarctus cérébral était réduit de 30 % (IC 95 % : 19-40) (2,8 % *versus* 4,0 %). Aucune différence n'a été observée pour les AVC hémorragiques (0,5 % *versus* 0,5 %) (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,65-1,40).

Parmi les 20 356 patients inclus dans l'étude HPS, les 3 280 patients avec antécédent de maladie cérébro-vasculaire (HPScv) ont fait l'objet d'une étude de sous-groupe qui avait été prédéfinie (tableau 4) (Collin, 2004). Sur ces 3 280 patients, 63 % avaient eu un infarctus cérébral, 46 % un AIT, et 10 % une intervention sur la carotide en moyenne 4,3 ans avant l'inclusion. Le LDL-cholestérol moyen était à 1,31 g/l à l'inclusion (3,4 mmol/l). La simvastatine a permis une réduction relative du risque d'événements cardio-vasculaires majeurs avec notamment une réduction du premier événement coronarien (tableau 4). Le bénéfice a été observé indépendamment du niveau de cholestérol à l'inclusion. Aucune réduction significative des AVC n'a été observée, qu'il s'agisse des infarctus ou des hémorragies (tableau 4). En résumé, l'étude HPS a montré une réduction des événements cardio-vasculaires sous simvastatine mais pas des récurrences d'AVC chez les patients avec antécédent de maladie cérébro-vasculaire.

► Données complémentaires

Parmi les travaux identifiés lors de la recherche bibliographique, les travaux suivants ont été retenus et analysés :

- Une méta-analyse australienne datant de 2005 sur les statines : Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- Une méta-analyse et un article de revue publié en 2004 : Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35(12):2902-9. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004;3(5):271-8.
- Une étude de sous-groupe de l'essai randomisé HPS. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45(4):645-54.
- Une étude randomisée publiée en 2006 : Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A IIIrd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59. Référence ESC sténoses carotidiennes SPARCL.

La méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists (CTT) publiée en 2005 est une méta-analyse prospective réalisée à partir des données individuelles des essais avec des statines. (CTT, 2005). Elle a porté sur 90 056 individus dans 14 essais randomisés en prévention primaire et secondaire avec patients coronariens (47 %), autres affections vasculaires (15 %) ou uniquement facteur de risque vasculaire (46 %). Le LDL-cholestérol moyen était de 1,46 g/l (3,79 mmol/l) avec une variation moyenne de 0,42 g/l (1,09 mmol/l) sous statine à un an. Il a été noté sous statine par rapport au placebo qu'une baisse du LDL-cholestérol de

0,39 g/l (soit 1 mmol/l) était associée avec un suivi moyen de 4,7 ans à une réduction du risque relatif de :

- 12 % de la mortalité globale (8,5 % *versus* 9,7 %, RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,84-0,91) et de 19 % de la mortalité coronaire (3,4 % *versus* 4,4 %, RR : 0,81 ; IC 95 % : 0,76-0,85) ;
- 21 % pour les événements cardio-vasculaires majeurs (événements coronariens majeurs fatals ou non, revascularisation coronaire et AVC) (14,1 % *versus* 17,8 %, RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,77-0,81) ;
- 17 % pour les AVC (3,0 % *versus* 3,7 %, RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,78-0,88), avec une réduction de 22 % des AVC infarctus cérébraux (RR : 0,78 ; IC 95 % : 0,70-0,87) sans excès d'hémorragie cérébrale (RR : 1,05 ; IC 95 % : 0,78-1,41).

La réduction des différents événements cardio-vasculaires était proportionnelle à la réduction absolue du niveau de LDL-cholestérol.

Une autre méta-analyse publiée en 2004 portant sur 26 essais (97 978 patients) comparant une statine au placebo a conclu également à une réduction du risque relatif d'AVC sans augmentation du risque hémorragique et un effet fortement associé à la réduction du taux de LDL-cholestérol. (Amarenco, 2004). Dans cette étude a également été évalué le critère épaisseur intima-média, marqueur précoce d'athérosclérose dans une méta-analyse portant sur 9 essais ; il a été constaté une corrélation forte entre l'épaisseur intima-média de la carotide et la réduction du LDL-cholestérol. Dans une revue de la littérature, il est souligné que dans six essais thérapeutiques (ACAPS, PLAC-II, KAPS, LIPID, ASAP, ARBITER), il a été mis en évidence un effet des statines sur l'athérosclérose (plaques ou épaisseur intima-média) carotidienne ou vertébrale, avec un ralentissement de la progression des lésions ou même une régression (Amarenco, 2004).

Dans l'essai randomisé HPS comparant la simvastatine au placebo, une étude de sous-groupes a porté sur 6 748 patients avec artériopathie des membres inférieurs définie par la présence d'une claudication intermittente, d'un geste de revascularisation périphérique ou sur anévrisme, ou d'une amputation. Il a été mis en évidence dans cette population une réduction relative du risque d'événements cardio-vasculaires majeurs de 22 % (IC 95 % : 15-29) (26,4 % *versus* 32,7 %) (HPS, 2007).

L'essai thérapeutique randomisé en double aveugle multicentrique SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) a pour la première fois comparé une statine : l'atorvastatine (80 mg/jour) au placebo en prévention des AVC et autres événements cardio-vasculaires chez 4 731 patients avec AIT ou AVC sans cause cardiaque suivi en moyenne 4,9 ans (tableau 4). (SPARCL, 2006). Les patients ont été randomisés entre 1 et 6 mois après l'événement qualifiant, ils devaient avoir un LDL-cholestérol entre 1,0 et 1,9 g/l (2,6 et 4,9 mmol/l) et ne pas avoir d'antécédent de maladie coronarienne. Près de 87 % des patients étaient sous antiagrégants plaquettaires et 28 % sous IEC dans les deux groupes. Les patients inclus pouvaient avoir un AIT, un infarctus cérébral ou plus rarement une hémorragie cérébrale ; les patients avec hémorragies ont représenté moins de 2 % des patients et étaient inclus uniquement s'ils étaient considérés par l'investigateur à risque d'infarctus cérébral ou de maladie coronarienne. Le taux de LDL-cholestérol à la randomisation était similaire dans les deux groupes : atorvastatine, 1,32 g/l (3,43 mmol/l) ; placebo, 1,33 g/l (3,45 mmol/l). Le niveau moyen de LDL au cours de l'essai était de 0,73 g/l (1,9 mmol/l) dans le bras atorvastatine et de 1,29 g/l (3,3 mmol/l) dans le bras placebo. L'atorvastatine a permis une réduction absolue à 5 ans :

- de 2,2 % du risque d'AVC fatal ou non (11,2 % *versus* 13,1 %), (HR ajusté: 0,84 ; IC 95 % : 0,71-0,99) avec une réduction significative des AVC fatals (1,0 % *versus* 1,7 %) (HR ajusté : 0,57 ; IC 95 % : 0,35-0,95) et une réduction non significative des AVC non fatals (10,4 % *versus* 11,8 %) (HR ajusté: 0,87; IC 95 % : 0,73-1,03) ;
- de 3,5 % des événements cardio-vasculaires majeurs (14,1 % *versus* 17,2 %) (HR ajusté : 0,80 ; IC 95 % : 0,69-0,92).

Aucune réduction significative de la mortalité globale n'a été observée (9,1 % *versus* 8,9 %) (HR ajusté : 1,00 ; IC 95 % : 0,82-1,21) que ce soit de la mortalité de cause cardio-vasculaire ou d'autres causes.

L'atorvastatine a été associée à une réduction des infarctus cérébraux (218 dans le groupe atorvastatine et 274 dans le groupe placebo) et une augmentation des hémorragies cérébrales (55 dans le groupe atorvastatine et 33 dans le groupe placebo).

En termes d'effets secondaires, il a été noté une augmentation des enzymes hépatiques (x 3 à 2 mesures) plus fréquente dans le groupe atorvastatine (2,2 % *versus* 0,5 %) mais sans cas d'insuffisance hépatique. Il n'a pas été noté de différence sur les autres effets secondaires y compris sur les cas de rhabdomyolyse.

Dans une analyse *post hoc* de SPARCL portant sur 1 006 patients avec sténose carotidienne, il a été observé dans ce sous-groupe sous statine une réduction plus ample du risque d'AVC (11,2 % *versus* 16,0 % ; HR : 0,66 ; IC 95 % : 0,47-0,93) et d'événements cardio-vasculaires majeurs (14,2 % *versus* 20,9 % ; HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,48-0,87) (Sillesen, 2007).

En conclusion, l'étude SPARCL a montré le bénéfice de l'atorvastatine à la dose de 80 mg/jour chez les patients avec AIT ou AVC sans cause cardiaque et LDL-cholestérol $\geq 1,0$ g/l pour prévenir un infarctus cérébral ou un événement cardio-vasculaire majeur.

Tableau 4. Résultats des deux essais thérapeutiques randomisés de référence évaluant une statine après un AVC

Étude	Type d'étude	Patients	Traitements	LDL-C (g/l) Tx de base et sous ttmt	Événements cardio-vasculaires et coronariens (statine vs placebo)	AVC (statine vs placebo)
HPS cérébro- vasculaire N = 3 280	Randomisée double aveugle Suivi : 5 ans Étude de sous- groupe de l'étude HPS	IC (63 %), AIT (46 %) Geste sur la carotide (10 %, dont 2 % sans antécédent d'IC ou d'AIT) 75 % d'hommes Âge moyen : 65 ans Délais moyen AVC- inclusion : 4,3 ans 1 820 patients non coronariens	Simvastatine 40 mg/jour vs placebo	1,31 g/l (base) 0,92 g/l (ttmt)	Événements cardio-vasculaires majeurs 24,7 % vs 29,8 % RRR : 20 % (IC 95 % : 8-29 %) [IDM non fatal et décès coronaire + AVC + revascularisation coronaire ou non] Événements coronariens majeurs 10,4 % vs 13,3 % RRR : 23 % (IC 95 % : 15-45 %) [IDM non fatal et décès coronaire]	AVC 10,3 % vs 10,4 % RR : 0,98 (IC 95 % : 0,79-1,22) Infarctus cérébral 6,1 % vs 7,5 % NS Hémorragie cérébrale 1,3 % vs 0,7 % NS
SPARCL N = 4 731	Randomisée double aveugle Suivi : 4,9 ans	IC (69,1 %) AIT (30,8 %) HC (1,9 %) 60 % d'hommes Âge moyen : 63 ans Délais moyen AVC- inclusion : 84,3 jours (placebo) 87,1 jours (ttmt)	Atorvastatine 80 mg/jour vs placebo	1,3 g/l (base) 0,73 g/l (ttmt)	Événements cardio-vasculaires majeurs 14,1 % vs 17,2 % RRR : 20 % (IC 95 % : 8 %-31 %) [AVC + événement coronarien majeur] Événements coronariens majeurs 4,3 % vs 6,4 % RRR : 35 % (IC 95 % : 16-50 %) [IDM non fatal-décès cardiaque-arrêt cardiaque réanimé]	AVC* 11,2 % vs 13,1 % HRa : 0,84 (IC 95 % : 0,71-0,99) Infarctus cérébral HRa : 0,78 (IC 95 % : 0,66-0,94) Hémorragie cérébrale HRa : 1,66 (IC 95 % : 1,08-2,55)

- AIT : accident ischémique transitoire ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HC : hémorragie cérébrale ; HRa (*hazard ratio* ajusté) : ajustement sur l'âge, le sexe, l'événement qualifiant (AVC ou AIT) et le temps entre la randomisation et l'événement qualifiant ; IC : infarctus cérébral ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; LDL-C : LDL-cholestérol ; NS : non significatif ; RR : risque relatif ; RRR : réduction du risque relatif ; Ttmt : traitement ; Tx : taux ; vs : *versus* ; * : critère de jugement principal de l'étude.

► Synthèse et conclusions générales

Deux larges essais ont été réalisés sur l'effet des statines chez des patients avec AVC, l'un avec la simvastatine (40 mg/jour) et l'autre avec l'atorvastatine à forte dose (80 mg/jour) ; il a été démontré une réduction des événements cardio-vasculaires dans les deux études et de récurrence d'AVC dans l'étude avec atorvastatine. La différence de résultats entre les deux études peut être expliquée en partie par des différences dans les profils des patients et dans l'amplitude de la réduction du taux de LDL-cholestérol. Le risque de récurrence d'AVC est plus important dans les mois suivant le premier événement ischémique cérébral ; dans SPARCL, le délai entre l'AVC et l'inclusion était court, inférieur à six mois (autour de 85 jours) alors qu'il était de 4,3 ans dans HPScv. Dans les deux essais, le niveau de LDL-cholestérol était similaire à l'inclusion, mais sa réduction était plus importante dans SPARCL. Dans deux méta-analyses, il a été montré que la réduction du risque vasculaire avec les statines était corrélée au niveau de réduction absolue du LDL-cholestérol, ceci n'exclut pas pour autant d'autres modes d'action des statines sur le risque vasculaire.

La réduction d'AVC est liée à une réduction des infarctus cérébraux. Dans SPARCL, incluant majoritairement des patients avec infarctus cérébral et AIT, mais aussi quelques rares cas d'hémorragies cérébrales, il a été mis en évidence un excès d'hémorragies cérébrales. Cet excès d'hémorragies n'a pas été observé dans HPS ni dans une méta-analyse regroupant 14 essais randomisés sur les statines. Certaines études d'observation antérieures avaient suggéré un lien entre bas niveau de cholestérol et risque d'hémorragie cérébrale. Cependant, différentes comorbidités (mauvais état général, alcool) associées à un niveau de cholestérol bas peuvent constituer des facteurs de confusion pour la relation entre niveau de cholestérol et risque d'hémorragie cérébrale (Ebrahim, 2006).

Compte tenu des résultats des essais thérapeutiques randomisés, deux questions se posent : convient-il de traiter les patients avec AIT ou infarctus cérébral par statines en prévention des événements vasculaires, et quel régime de statine doit être utilisé ? Bien que dans HPScv, le bénéfice de la simvastatine ait été observé indépendamment du niveau de LDL-cholestérol à l'inclusion, il faut souligner que le taux moyen de LDL-cholestérol à l'inclusion à la fois dans SPARCL et dans HPScv était de 1,3 g/l ; SPARCL n'a inclus que des patients avec LDL-cholestérol ≥ 1 g/l et nous ne disposons pas des données dans HPScv en cas de LDL-cholestérol < 1 g/l. Par conséquent, le groupe de travail a considéré que la recommandation de grade A sur l'indication des statines chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral ne pouvait s'appliquer que pour les patients avec LDL-cholestérol ≥ 1 g/l ou pour les patients coronariens pour lesquels le niveau de preuve est élevé. En cas de LDL-cholestérol < 1 g/l et d'accident ischémique cérébral causé par l'athérosclérose, une statine est conseillée, compte tenu de l'effet démontré des statines sur l'athérosclérose dans plusieurs études. Pour les patients à risque d'hémorragie cérébrale, les risques et bénéfices des statines doivent être considérés attentivement.

Pour le choix du régime de statines, il n'existe pas de comparaison directe quant à la prévention des AVC et autres événements vasculaires entre les différents régimes de statines (type de molécule, fortes doses *versus* faibles doses) et ayant montré un bénéfice chez les patients avec AVC.

2.1.2 Niveau de cholestérol cible

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)**

L'objectif de LDL-cholestérol repose sur l'individualisation du profil de risque vasculaire (facteurs de risque) et de la présence d'une maladie coronarienne ou vasculaire avérée. Selon le NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l est recommandé dans la catégorie à risque vasculaire élevée dans laquelle sont inclus les patients avec AVC.

Un addenda à l'ATP III a été publié en 2004 à la suite de la publication de cinq essais thérapeutiques avec les statines (Grundy, 04) qui identifie une population à très haut risque, définie par l'association d'une maladie cardio-vasculaire établie à l'une des conditions suivantes :

- multiples facteurs de risque (diabète surtout) ;
- facteurs de risque sévères et faiblement contrôlés ;
- multiples facteurs de risque de syndrome métabolique (triglycérides $\geq 2,0$ g/l et HDL-cholestérol < 0,4 g/l) ;
- syndrome coronarien aigu.

Pour ces patients, un objectif de LDL-cholestérol < 0,7 g/l doit être envisagé en raison :

- de l'existence d'une relation linéaire entre risque vasculaire et niveau de LDL-cholestérol ;
- des résultats de l'essai HPS chez les 3 421 patients avec LDL-cholestérol < 1 g/l montrant un bénéfice de la simvastatine comparativement au placebo ;
- de l'essai thérapeutique randomisé double aveugle PROVE IT mené chez 4 162 patients avec syndrome coronarien aigu montrant un bénéfice à deux ans d'un traitement intensif par statine (atorvastatine 80 mg/jour, niveau de LDL-cholestérol sous traitement = 0,62 g/l) sur un traitement standard (pravastatine 40 mg/jour, niveau de LDL-cholestérol sous traitement = 0,95 g/l) pour réduire les événements cardio-vasculaires majeurs (HR : 16 % ; IC 95 % : 5- 26 ; 22,4 % *versus* 26,3 %). (Cannon, 2004).

► **Données complémentaires**

Parmi les données complémentaires, deux travaux ont été retenus et analysés :

- Un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé publié en 2005, *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*. Saint-Denis: Afssaps.
- Un essai randomisé publié en 2006 : Waters DD, LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM Jr, Carter R, *et al.* Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1793-9.

Le rapport de l'Afssaps a retenu chez les patients ayant eu un infarctus cérébral, comme chez les autres patients ayant présenté un événement vasculaire, un objectif de LDL-cholestérol < 1 g/l. Il souligne que cet objectif a été fixé de façon consensuelle (avis d'experts, prise en compte des recommandations européennes et internationales).

L'essai randomisé en double aveugle Treating to New Target (TNT) comparant l'atorvastatine à 80 mg/jour et à 10 mg/jour chez 10 001 patients coronariens a montré sous fortes doses, avec un suivi de 4,9 ans, une réduction des événements cardio-vasculaires majeurs (8,8 % *versus* 10,9 %) (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,69-0,89) et des AVC (2,3 % *versus* 3,1 %) (HR : 0,75 ; IC 95 % : 0,59-0,96) sans excès d'hémorragie cérébrale (Waters, 2006). Le taux de LDL-cholestérol était de 0,77 g/l pour la forte dose et de 1,01 g/l pour la faible dose. On soulignera que malgré un traitement intensif le niveau moyen de LDL-cholestérol était supérieur à 0,7 g/l et que le bénéfice était significatif mais modeste en termes de réduction absolue sur les AVC (moins de 1 % à 4,9 ans).

► Synthèse et conclusions générales

Les seules données comparant un traitement intensif par statine à un traitement standard pour la réduction des événements vasculaires cliniques concernent la pathologie coronarienne (PROVE IT et TNT). Le traitement intensif réduit les événements vasculaires majeurs dans les deux essais mais sans réduction des AVC, qui sont des événements rares dans cette population.

Il faut souligner que dans 2 des 3 essais thérapeutiques comportant un bras avec statine en traitement intensif (SPARCL, TNT) et critères de jugement clinique, le niveau moyen de LDL-cholestérol était au-dessus de la cible de 0,7 g/l recommandée par l'AHA pour les patients à haut risque, ce qui semble suggérer qu'un niveau cible de LDL-cholestérol < 0,7 g/l est difficilement atteignable chez tous les patients y compris avec traitement intensif.

Le groupe de travail a considéré qu'il n'existait pas de preuve directe pour retenir un niveau cible de LDL-cholestérol < 0,7 g/l chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, il existe des arguments pour une approche thérapeutique intensive mais uniquement chez les patients coronariens.

Le groupe de travail recommande chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral d'obtenir un LDL-cholestérol < 1 g/l.

2.1.3 Autres hypolipémiants

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)

Les autres classes de médicaments hypolipémiants sont les fibrates, les niacines et les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol. Ces médicaments sont utilisables chez les patients avec dyslipidémie et intolérance aux statines, mais il n'existe pas pour ces thérapeutiques de données sur la réduction du risque d'AVC ou d'autres événements cardio-vasculaires chez les patients ayant eu un AVC.

Les études disponibles ont porté sur des patients coronariens. Dans une étude, la niacine était associée à une réduction des AVC chez des patients coronariens (Coronary Drug Project, 1975). Dans l'étude BIP comparant le bézafibrate (400 mg/jour) au placebo chez des patients coronariens, il n'a pas été noté de réduction des AVC (BIP, 2000). L'étude randomisée en double insu VA-HIT a comparé un fibrate, le gemfibrozil (1 200 mg/jour) au placebo chez 2531 hommes coronariens avec HDL-cholestérol bas < 0,40 g/l (1,03 mmol/l), LDL-cholestérol < 1,40 g/l (3,6 mmol/l) et triglycérides < 3,0 g/l (3,39 mmol/l) (Bloomfield Rubins, 2001).

Il a été noté uniquement après ajustement sur les caractéristiques des patients une réduction significative du risque relatif d'AVC de 31 % (IC 95 % : 2-52 %) (6 % versus 4,6 %). La réduction du risque n'était pas significative en l'absence d'ajustement (25 % ; IC 95 % : -6 %-47 %).

► Données complémentaires

Deux travaux ont été retenus et analysés :

- Une étude randomisée publiée en 2005 : FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
- Une méta-analyse publiée en 2006 : Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22(3):617-23.

Ces deux études portent sur des patients diabétiques.

L'étude multicentrique randomisée en double insu FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a comparé le fénofibrate (200 mg/jour) au placebo chez 9 795 diabétiques de type 2, âgés de 50 à 75 ans, suivi cinq ans, ne prenant pas de statines,

avec cholestérol total de 1,1-2,5 g/l et rapport cholestérol total/HDL-cholestérol ≥ 4 ou triglycérides entre 0,9 et 4,4 g/l (FIELD, 2005). Il n'a pas été noté de différence significative quant au risque d'événements coronariens (critère de jugement primaire) : 5,2 % *versus* 5,9 %, HR : 0,89 ; IC 95 % : 0,75-1,05. Le fénofibrate a réduit le risque d'événements cardio-vasculaires, coronarien, AVC et décès cardio-vasculaire (12,5 % *versus* 13,9 %, HR : 0,89 ; IC 95 % : 0,80-0,99), mais pas celui d'AVC (3 % *versus* 4 %, HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,73-1,12). Dans une méta-analyse publiée en 2006, regroupant huit essais, comparant un fibrate au placebo chez 12 249 patients diabétiques de type 2, il a été noté sous fibrate une réduction du risque d'événements coronariens (RR : 0,84 ; IC 95 % : 0,74-0,96), mais pas de réduction significative du risque d'IDM (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,69-1,12) ni du risque d'AVC (RR : 0,87 ; IC 95 % : 0,73-1,05) (Alleman, 2006).

► **Synthèse et conclusions générales**

Il n'existe pas de données sur le bénéfice des hypolipémiants de type fibrates ou autres en prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients ayant eu un AIT ou un infarctus cérébral. Chez les patients diabétiques ou coronariens avec hypertriglycémie ou HDL-cholestérol bas, il existe sous fibrates une réduction de certains événements cardio-vasculaires, inconstante pour ce qui concerne les AVC. Un traitement par niacine ou gemfibrozil peut être proposé chez les patients avec intolérance aux statines et certains profils lipidiques (HDL-cholestérol bas).

2.1.4 Approche globale du patient dyslipidémique

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)**

Les recommandations américaines NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel) publiées en 2001 soulignent la complémentarité de deux approches pour réduire le niveau de LDL-cholestérol : modification du mode de vie et traitement médicamenteux. La modification du mode de vie doit comprendre une réduction des apports en graisses saturées et en cholestérol, une réduction du poids et une augmentation de l'activité physique.

► **Données complémentaires**

Parmi les données complémentaires, un travail a été retenu et analysé, un rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé publié en 2005 : *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique*; Saint-Denis: Afssaps.

Les mesures hygiéno-diététiques, dans la prise en charge du patient dyslipidémique, conseillées sont : les modifications du régime alimentaire (limitation de l'apport en acide gras saturés, augmentation des acides gras polyinsaturés oméga 3, des fibres et des micronutriments naturels, limitation du cholestérol alimentaire); la limitation de la consommation d'alcool ; le contrôle du poids et la correction d'une sédentarité excessive.

► **Synthèse et conclusions générales**

L'ensemble des données souligne l'importance chez le patient dyslipidémique d'une approche globale, incluant l'optimisation du régime, du mode de vie et des traitements médicamenteux.

Pour plus d'informations sur le régime, le lecteur pourra se référer au rapport de l'Afssaps, *Prise en charge du patient dyslipidémique*.

Recommandations

Un traitement par statine est recommandé pour les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT non cardio-embolique et un LDL-cholestérol ≥ 1 g/l (grade A). Pour les infarctus cérébraux ou AIT cardio-emboliques, le bénéfice des statines n'a pas été spécifiquement étudié.

La cible de LDL-cholestérol recommandée est < 1 g/l.

Un traitement par statine est recommandé quel que soit le taux de LDL-cholestérol chez les patients diabétiques (grade B) ou ayant un antécédent coronarien (grade A).

Un traitement par statine peut être envisagé chez les patients avec un LDL-cholestérol < 1 g/l et un infarctus cérébral ou un AIT, associé à une maladie athéroscléreuse symptomatique.

Il est recommandé d'utiliser une statine ayant démontré une réduction des événements vasculaires chez les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT (grade A).

Le traitement doit être associé à des règles hygiéno-diététiques.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, *et al.* Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103(23):2828-33.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.
- Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *Jama* 1975;231(4):360-81.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.

Données complémentaires

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.

Quinze travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur les lipides :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: Afssaps; 2005.
- Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22(3):617-23.
- Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004;3(5):271-8.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35(12):2902-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333(7557):22.
- FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45(4):645-54.
- Sillesen H, Fernandes GJ, Berwanger O. Atorvastatin treatment in patients with carotid stenosis is associated with a marked reduction in the risk of stroke, cardiovascular events and carotid revascularization [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(Suppl 2):55.
- Waters DD, Larosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM Jr, Carter R, *et al.* Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1793-9.

2.3 Diabète

La recommandation source retenue est celle de l'AHA/ASA (AHA, 2006).

Entre 15 et 33 % des patients avec infarctus cérébral ou AIT sont diabétiques. Le diabète constitue un facteur de risque d'AVC, de nombreuses études ont montré qu'il constituait également un facteur de risque de récurrence d'AVC. Dans l'étude de population Oxfordshire Stroke Projects, le diabète était un facteur de risque de récurrence (HR : 1,85 ; IC 95 % : 1,18-2,90) ; 9,1 % des récurrences étaient attribuées au diabète (IC 95 % : 2,0-20,2).

L'immense majorité des données sur le diabète et la prévention des AVC sont des données de prévention primaire concernant des patients indemnes d'AVC, très peu d'études concernent les patients ayant déjà eu un AVC. Il a été démontré qu'une approche multifactorielle incluant le contrôle de la glycémie, de l'HTA, de la dyslipidémie et de la microalbuminurie réduisait le risque d'événements cardio-vasculaires chez les diabétiques. (Gaede, 2003) Cette approche intensive repose sur l'utilisation de statines, d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et d'antiagrégants plaquettaires.

Le groupe de travail a abordé comme cela est développé dans l'argumentaire de l'AHA/ASA les aspects suivants : contrôle de l'HTA, des lipides et de la glycémie. Puis il a discuté chacun de ces aspects en prenant en compte les données complémentaires.

2.1.5 Contrôle de l'HTA

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)**

Les études de prévention primaire ont souligné l'intérêt d'un contrôle rigoureux de la PA chez les diabétiques de type 1 et 2, un objectif de PA < 130/80 mmHg permet de réduire l'incidence des AVC. Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ayant inclus 1 148 diabétiques de type 2 avec un suivi moyen de 8,4 ans, les patients au contrôle de la PA strict (en moyenne : 144/82 mmHg), en comparaison avec les patients au contrôle insuffisant (en moyenne : 154/87 mmHg), avaient une réduction du risque relatif d'AVC de 44 % (IC 95 % : 11-65 %) et du critère combiné d'IDM, décès subit, AVC et AOMI de 34 % (p = 0,019). (UKPDS 38, BMJ) Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs essais cliniques. Les études épidémiologiques suggèrent une réduction des événements cardio-vasculaires sans effet seuil jusqu'à des valeurs de PA inférieures à 120/80 mmHg (UKPDS 36, 2000).

Quatre classes médicamenteuses, les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les IEC et les ARA II, ont démontré une réduction de l'incidence des AVC et des événements cardio-vasculaires chez les diabétiques, ces traitements sont par conséquent préférés en traitement de première intention. Pour l'ADA (American Diabetes Association), tout patient diabétique hypertendu doit être sous IEC ou ARA II, ces classes médicamenteuses permettant de réduire la progression de la néphropathie diabétique et de l'albuminurie. L'ADA considère les inhibiteurs calciques comme un traitement additionnel, compte tenu d'incertitudes sur le risque d'augmentation du risque cardio-vasculaire et sur l'absence d'effet néphroprotecteur. Une polythérapie associant plusieurs antihypertenseurs est le plus souvent nécessaire chez les diabétiques pour atteindre la cible tensionnelle souhaitée. Le bénéfice des traitements antihypertenseurs dépend plus de la capacité à réduire la PA que du type de traitement utilisé.

► **Données complémentaires**

Le groupe de travail a retenu le rapport de l'Afssaps/HAS publié en 2006, *Traitement médicamenteux du diabète type 2*, (Afssaps, 2006). Dans cette recommandation, il est indiqué que la PA doit être abaissée en dessous de 130/80 mmHg chez le diabétique (grade B). Cinq classes thérapeutiques (IEC, ARA II, diurétiques thiazidiques, bêtabloquants cardiosélectifs et inhibiteurs calciques) peuvent être utilisées en première intention en monothérapie, mais une polythérapie est souvent nécessaire pour atteindre l'objectif tensionnel. Il est recommandé d'inclure un diurétique thiazidique dans les associations.

Dès le stade de microalbuminurie (de 30 à 300 mg/24 heures), le traitement repose sur un médicament bloquant le système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II), si nécessaire associé à d'autres antihypertenseurs, dont les diurétiques thiazidiques en premier lieu. Au stade de protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 heures), le traitement repose sur une polythérapie comprenant un médicament bloquant le système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II) et un diurétique.

Il a été montré chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, indépendamment de leur statut par rapport au diabète, que trois types de traitement étaient efficaces sur la prévention des AVC et des événements vasculaires) : les IEC, les diurétiques et l'association IEC-diurétique (cf. argumentaire sur l'HTA).

► **Synthèse et conclusions générales**

Le contrôle de la PA doit être rigoureux chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral et diabétiques. Le groupe de travail, en accord avec les conclusions de l'Afssaps, a retenu un objectif tensionnel < 130/80 mmHg.

Une polythérapie est généralement nécessaire pour atteindre ce seuil. Il est recommandé que cette association comprenne un médicament bloquant le système rénine-angiotensine et un diurétique thiazidique.

En cas de monothérapie, le choix de la classe médicamenteuse dépendra du statut rénal. En cas de microalbuminurie, un IEC ou un ARA II est recommandé, compte tenu de l'action démontrée de ce traitement sur la néphroprotection chez les diabétiques et sur la prévention des événements cardio-vasculaires chez les patients ayant présenté un AIT ou un infarctus cérébral.

2.1.6 Contrôle des lipides

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Dans l'étude randomisée en double aveugle HPS (cf. chapitre sur les lipides) comparant la simvastatine (40 mg/jour) au placebo, les diabétiques ont constitué un sous-groupe prédéfini. Chez les 5963 diabétiques (dont 2 426 avec un LDL < 1,16 g/l), il a été noté une réduction relative des infarctus cérébraux de 28 % (IC 95 % : 8-44 %) (3,4 % *versus* 4,7 %) et du premier événement cardio-vasculaire de 22 % (IC 95 % : 13-30 %) (Collins, 2003). Ce résultat était indépendant du niveau de LDL-cholestérol, du contrôle glycémique et de l'existence ou non d'une affection vasculaire préexistante.

Deux autres études randomisées en double insu évaluant une statine comparativement au placebo ont compris un assez large sous-groupe de diabétiques : PROSPER (pravastatine 40 mg/jour), chez des patients âgés de 70 à 82 ans, et ASCOT-LLA (atorvastatine 10 mg/jour), chez des patients hypertendus (Sheperd, 2002 ; Sever, Lancet 2003). Ces deux études, bien que positives sur l'ensemble de la population, n'ont pas montré de bénéfice significatif sur les événements vasculaires ou cardiaques dans le sous-groupe des diabétiques :

- dans ASCOTT-LLA comprenant 2 532 diabétiques de type 2, réduction relative de 16 % du risque d'IDM (critère de jugement primaire) mais non significative, avec une réduction significative de l'ensemble des événements cardio-vasculaires (HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,61-0,98) (Sever, 2005) ;
- dans PROSPER, le nombre de diabétiques était assez modeste (623), il n'existait pas de réduction sur le critère de jugement primaire : risque d'IDM, de mort coronaire ou d'AVC sous statine (HR : 1,27 ; IC 95 % : 0,90-1,80).

L'étude randomisée en double aveugle CARDS a comparé l'atorvastatine (10 mg/jour) au placebo chez 2 838 diabétiques de type 2 sans antécédent cardio-vasculaire présentant une rétinopathie, une microalbuminurie, une HTA, ou un tabagisme, et un LDL-cholestérol < 1,6 g/l (4,14 mmol/l) (Colhoun, 2004). Après un suivi médian de 3,9 ans, l'atorvastatine a permis une réduction relative de 37 % (IC 95 % : 17-52 %) du risque du premier événement cardio-vasculaire majeur (événements coronaire aigu, revascularisation coronaire et AVC) avec notamment une réduction relative du risque relatif d'AVC (1,5 % *versus* 2,8 %) (HR : 0,52 ; IC 95 % : 0,31-0,89).

L'AHA reprend les conclusions du NCEP ATP III, qui recommande un contrôle très rigoureux des lipides chez les diabétiques avec affection cardio-vasculaire, avec un objectif de LDL-cholestérol < 0,7 g/l (cf. chapitre sur les lipides) (Grundy, 2004).

► Données complémentaires

Trois travaux ont été retenus et analysés :

- Un essai randomisé publié en 2005 : Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48.
- Un essai randomisé publié en 2006 : Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in

subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.

- Un rapport de l'Afssaps/HAS, *Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique*, Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

Le rapport de l'Afssaps/HAS sur le traitement médicamenteux du diabète type 2 a été retenu et analysé (Afssaps, 2006). Dans ce rapport, l'introduction d'un traitement par statines (atorvastatine, simvastatine) ayant démontré une réduction du risque de complications ischémiques est recommandée chez les diabétiques avec antécédent d'infarctus cérébral, quel que soit le niveau de LDL-cholestérol. Le LDL-cholestérol doit être ramené à une valeur < 1 g/l. Comme dans la population générale, les mesures hygiéno-diététiques doivent être mises en place : arrêt de l'intoxication tabagique, exercice physique, optimisation diététique avec en particulier une réduction des apports en graisses saturées.

L'essai randomisé double aveugle 4D a comparé l'atorvastatine (20 mg/jour) au placebo chez 1 255 patients diabétiques de type 2 hémodialysés, avec un LDL-cholestérol compris entre 0,8 g/l et 1,9 g/l (2,1-4,9 mmol/l) (Wanner, 2005). Après un suivi médian de 4 ans, il n'a pas été observé de différence sur le critère de jugement primaire composite : mort cardiaque, IDM et AVC (RR : 0,92 ; IC 95 % : 0,77-1,10). Concernant le risque d'événements cérébro-vasculaires, critère de jugement secondaire, il n'existait pas de différence significative (RR : 1,12 ; IC 95 % : 0,81-1,55) avec une augmentation du risque d'AVC fatal sous atorvastatine (RR : 2,03 ; IC 95 % : 1,05-3,93).

L'essai randomisé double aveugle ASPEN a comparé l'atorvastatine (10 mg/jour) au placebo chez 2 410 patients diabétiques de type 2 répondant à une des deux catégories suivantes : 1) LDL-cholestérol \leq 1,4 g/l (3,6 mmol/l) et antécédent d'IDM ou d'intervention de plus de 3 mois (n = 505) ; 2) LDL-cholestérol \leq 1,6 g/l (4,1 mmol/l), sans ce type d'antécédent (n = 1 905). Le critère de jugement primaire composite comprenait : mortalité cardio-vasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal, recanalisation, chirurgie coronarienne, arrêts cardiaques ressuscités, aggravation d'un angor ou angor instable nécessitant une hospitalisation. Après un suivi de 4 ans, il n'a pas été observé de différence significative sur le critère de jugement primaire (13,7 % pour l'atorvastatine *versus* 15,0 % sous placebo, HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,73-1,12), que ce soit pour les diabétiques avec antécédent d'IDM (26,2 % *versus* 30,8 %, HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,59-1,15) et pour les diabétiques sans antécédent (10,4 % *versus* 10,8 %, HR : 0,97 ; IC 95 % : 0,74-1,28). Il faut souligner qu'après les deux premières années de l'essai seuls les patients sans antécédent d'IDM pouvaient être inclus, et que pour les patients en situation de prévention secondaire une sortie d'étude et un traitement actif était recommandé.

► Synthèse et conclusions générales

Il n'existe pas d'essai spécifique portant sur l'action des statines chez des patients diabétiques avec antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral. Cependant, il a été montré dans la majorité des études que les statines permettaient de réduire le risque d'événements cardio-vasculaires, coronariens mais également cérébro-vasculaires, chez le diabétique à haut risque vasculaire. Par conséquent, un traitement par statine est recommandé chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, et diabétiques, indépendamment du niveau de LDL-cholestérol.

Le traitement reposera sur une statine ayant démontré son bénéfice dans la prévention des événements cardio-vasculaires.

Il est recommandé de maintenir un niveau de LDL-cholestérol < 1 g/l. Il n'existe pas de données directes ayant évalué un objectif de LDL-cholestérol < 0,7 g/l chez les patients diabétiques avec antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral (cf. chapitre sur les lipides).

2.1.7 Contrôle de la glycémie

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Il a été montré dans plusieurs essais que le contrôle de la glycémie chez le diabétique réduisait la survenue de complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie et neuropathie). En revanche, les résultats sont limités pour les complications macrovasculaires, y compris les AVC. Dans différents essais thérapeutiques randomisés, il a été noté une tendance, mais non significative, pour la réduction continue des événements cardio-vasculaires dans le diabète de type 1 et de type 2, avec le contrôle glycémique (Stamler, 1993 ; UPKDS 33, 1998). Un taux de HbA1c > 7 % définit un contrôle inadéquat de la glycémie. Pour obtenir un contrôle glycémique, un régime, l'exercice, les hypoglycémifiants oraux et l'insuline sont recommandés.

► Données complémentaires

Cinq travaux ont été retenus et analysés :

- Un essai randomisé contrôlé : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 353(25):2643-53.
- Un méta-analyse suisse datant de 2006 : Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, *et al.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152(1):27-38.
- Une étude randomisée publiée en 2006 : Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89. Et son analyse par sous-groupe chez les patients avec AVC publiée en 2007 : Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, *et al.* Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-73.
- Une méta-analyse publiée en 2007 : Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
- Un rapport de l'Afssaps/HAS publié en 2006, *Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique*. Saint-Denis La Plaine: HAS.

L'étude randomisée DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) a inclus 1 441 diabétiques de type 1 et a comparé deux traitements par insulinothérapie : un traitement intensif et un traitement conventionnel, pour une durée moyenne de 6,5 ans dans la prévention des événements cardio-vasculaires. Après un suivi moyen de 17 ans, il a été observé une réduction relative de 57 % (IC 95 % : 12-79) du risque du critère composite IDM non fatal, AVC, décès cardio-vasculaire.

Une méta-analyse suisse (tableau 5) réalisée en 2006 regroupant 14 essais thérapeutiques randomisés (6 272 patients) a comparé deux stratégies : l'optimisation du contrôle glycémique *versus* un traitement conventionnel chez des diabétiques de type 1 et de type 2. Les essais devaient inclure une mesure du taux d'HbA1c et un suivi d'au moins 2 ans. Il a été montré dans le groupe avec optimisation du contrôle glycémique une réduction relative du risque d'événements cardio-vasculaires (événements cardiaques + AVC + AOMI), avec une réduction significative des événements cardiaques et de l'AOMI chez les diabétiques de type 1 et une réduction significative des AVC et de l'AOMI chez les diabétiques de type 2.

Tableau 5. Méta-analyse sur le contrôle glycémique et les événements macrovasculaires chez des patients diabétiques (Stettler et al, 2006)

	RR (IC 95 %) Diabète type 1, n = 1 800	RR (IC 95 %) Diabète type 2 n = 4 472
Événements cardiaques	0,41 (0,19-0,87)	0,91 (0,80-1,03)
AOMI	0,39 (0,25-0,62)	0,58 (0,38-0,89)
AVC	0,34 (0,05-2,57)	0,58 (0,46-0,74)
Événements cardiaques et vasculaires	0,38 (0,26-0,56)	0,81 (0,73-0,91)

L'étude randomisée multicentrique en double aveugle PROACTIVE (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) a comparé, chez 5 238 diabétiques de type 2 des deux sexes avec complications macrovasculaires, la pioglitazone (15 mg, puis 30, puis 40) au placebo en plus du traitement habituel du diabète pour une durée moyenne de 34,5 mois. Deux sous-groupes avaient été prédéfinis au début de l'étude (test d'interaction traitement et antécédent d'AVC significatif, $p = 0,00216$) : patients avec antécédents d'AVC ($n = 984$, type d'AVC non précisé) et patients sans antécédent d'AVC ($n = 4 254$). Pour les patients avec AVC, malgré une tendance positive, la pioglitazone n'a pas montré de réduction statistiquement significative du critère de jugement principal (mort, IDM, syndrome coronarien aigu, chirurgie cardiaque, AVC, amputation, intervention vasculaire sur les membres inférieurs ; 20,2 % *versus* 25,3 %) (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,60-1,02) et du principal critère de jugement secondaire (décès quelle que soit la cause, IDM non fatal ou AVC fatal ; 15,6 % *versus* 19,7 %) (HR : 0,78 ; IC 95 % : 0,58-1,06). La pioglitazone a montré une réduction du risque relatif des AVC récidivants fatals ou non (5,6 % *versus* 10,2 %) (HR : 0,53 ; IC 95 % : 0,34-0,85) et du critère composite décès cardio-vasculaire, IDM non fatal et AVC (13,0 % *versus* 17,7 %) (HR : 0,72 ; IC 95 % : 0,52-1,00).

Dans l'étude PROACTIVE, il faut souligner qu'il a été observé deux effets indésirables plus fréquemment dans le bras pioglitazone : la rétention hydrosodée et l'insuffisance cardiaque (11 % *versus* 8 %, $p < 0,0001$).

Dans les recommandations françaises de l'Afssaps/HAS, considérant :

- l'absence de seuil glycémique pour la survenue des complications ;
- la dégradation progressive de l'équilibre glycémique dès les premières années de suivi (résultats de l'étude UKPDS) ;

le groupe de travail recommande un objectif de quasi-normalisation glycémique avec HbA1c < 6,5 % (grade B). Cet objectif devra être adapté au profil du patient (âge physiologique, ancienneté du diabète, comorbidités, adhésion au traitement, espérance de vie).

► Synthèse et conclusions générales sur le contrôle glycémique chez le patient diabétique avec AIT ou infarctus cérébral

Les études récentes suggèrent que l'optimisation du contrôle glycémique par différents traitements permettrait, en plus de la réduction des complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie et neuropathie), la réduction de l'incidence des événements macrovasculaires, à la fois chez le diabétique de type 1 et chez le diabétique de type 2.

Dans une analyse de sous-groupes, un bénéfice sur la réduction du risque de récurrence après un AVC chez le diabétique de type 2 a été observé avec la pioglitazone. Cependant, des interrogations persistent sur la tolérance de ce traitement, incitant à attendre une évaluation du rapport bénéfice-risque de cette thérapeutique.

Un contrôle glycémique strict (objectif HbA1c < 6,5 %) est recommandé chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, et diabétiques, sur la base d'un accord professionnel de l'Afssaps/HAS.

Les aspects diététiques et d'hygiène de vie sont indispensables dans la prise en charge des patients diabétiques. Pour plus d'informations, le lecteur pourra se référer au rapport de l'Afssaps/HAS, à la fois pour la prise en charge hygiéno-diététique et pour les traitements médicamenteux. En résumé, les principales mesures hygiéno-diététiques sont l'arrêt de l'intoxication tabagique, la lutte contre la sédentarité avec pratique régulière d'un exercice physique, l'optimisation diététique (réduction des sucres simples et de l'alcool, réduction des apports en graisses saturées chez les dyslipidémiques, réduction pondérale).

Recommandations

Chez le diabétique, l'objectif de la PA est < 130/80 mmHg (grade B). Le choix de la classe médicamenteuse dépendra du statut rénal. En cas de microalbuminurie, un inhibiteur du système rénine-angiotensine est recommandé compte tenu de l'action complémentaire démontrée de ce traitement en termes de néphroprotection (grade B).

Un traitement par statine est recommandé quel que soit le niveau de LDL-cholestérol (grade B). Il est recommandé d'obtenir un taux de LDL-cholestérol < 1 g/l.

Un contrôle glycémique strict est recommandé pour réduire les complications microvasculaires (grade A) et macrovasculaires (grade B). L'objectif est la quasi-normalisation glycémique (HbA1c < 6,5 %) (grade B). Cet objectif devra être adapté au profil du patient (âge physiologique, ancienneté du diabète, comorbidités, espérance de vie et risque iatrogène).

Les mesures d'hygiène de vie (arrêt du tabac, diététique, exercice physique, prise en charge pondérale) sont indispensables.

Bibliographie

- **Recommandation source**

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.

- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.

- **Données complémentaires**

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, *et al.* Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28(5):1151-7.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.

Huit travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de Janvier 2005 à Décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur le diabète.

- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 353(25):2643-53.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
- Haute Autorité de Santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
- Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, *et al.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152(1):27-38.
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48.
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, *et al.* Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-73.

2.4 Tabac

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)**

La consommation de tabac est un facteur de risque indépendant d'infarctus cérébral, dans les deux sexes, à tout âge et quelle que soit l'origine ethnique. Une méta-analyse a établi que le risque d'infarctus cérébral est multiplié par 2 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Les modifications de l'hémostase (augmentation du taux de fibrinogène, activation plaquettaire) et le développement de sténoses athéroscléreuses sont les mécanismes supposés de cet effet.

La réalisation d'essais randomisés comparant la poursuite de l'intoxication tabagique et son interruption n'est pas réalisable au plan pratique et serait éthiquement inacceptable. Seules des études d'observation sont disponibles pour évaluer l'effet de l'arrêt de la consommation de tabac sur le risque d'infarctus cérébral. Elles ont montré que celui-ci redevient équivalent à celui d'un non-fumeur cinq ans après l'arrêt de l'intoxication.

Il existe également des arguments faisant du tabagisme passif un facteur de risque d'infarctus cérébral. Étant donné la prévalence élevée du tabagisme, il apparaît nécessaire de s'enquérir d'une exposition passive au tabac dans l'évaluation des facteurs de risque d'un patient.

La dépendance tabagique est une maladie chronique pour laquelle existent désormais des traitements pharmacologiques et comportementaux. L'utilisation combinée des substituts nicotiques, d'un soutien personnalisé et de thérapies cognitives ou comportementales constitue la stratégie de sevrage la plus efficace. Il n'existe toutefois pas d'essais randomisés permettant de mesurer l'effet de ces différents traitements après un infarctus cérébral.

► **Données complémentaires**

Une analyse *a posteriori* de l'essai HOPE a permis d'évaluer l'impact de la poursuite de l'intoxication tabagique chez des sujets à haut risque vasculaire ayant présenté un premier événement ischémique (IDM, infarctus cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) ou diabétiques (Dagenais, 2005). Le risque global de récurrence d'événement vasculaire est accru chez les fumeurs actifs comparativement aux non-fumeurs (RR 1,37 ; IC 95 % : 1,14-1,64), ainsi que le risque d'AVC (RR 1,42 ; IC 95 % : 1,00-2,04). Cette augmentation existe que le patient soit ou non traité par bêtabloquant, antiplaquettaire, IEC ou statine. Il n'y a pas d'augmentation du risque vasculaire global chez les anciens fumeurs (RR 0,91 ; IC 95 % : 0,80-1,03).

Le bénéfice clinique du sevrage tabagique a été établi par un essai randomisé conduit chez 5 887 grands fumeurs atteints de bronchite chronique (Anthonisen, 2005). La prise en charge usuelle a été comparée à un programme de sevrage comprenant un message médical fort sur l'importance de l'arrêt du tabac, l'utilisation d'un substitut nicotinique et des séances d'éducation délivrées pendant 10 semaines. Après cinq ans de suivi, les taux d'abstinence sont de 21,7 % dans le groupe intervention *versus* 5,4 % dans le groupe recevant les soins usuels ($p < 0,001$). Après 14,5 années de suivi, la mortalité totale est significativement réduite dans le groupe intervention : 8,83/1 000 patient-année *versus* 10,38/1 000 patient-année dans le groupe soins usuels (HR 1,18 ; IC 95 % : 1,02-1,37). Une analyse secondaire montre que la mortalité totale diffère significativement selon la consommation tabagique : elle est de 6,04/1 000 patient-année chez les anciens fumeurs devenus abstinents, de 7,77/1 000 patient-années pour les fumeurs sevrés ayant rechuté et de 11,09/1 000 patient-année pour ceux n'ayant jamais cessé de fumer. L'abstinence totale permet une réduction de 50 % du risque de décès par coronaropathie ($p = 0,02$) et de décès vasculaire ($p < 0,001$). Le risque d'AVC n'est pas spécifiquement analysé.

► Synthèse et conclusions générales

La relation entre la consommation de tabac et le risque d'infarctus cérébral est établie. La poursuite de l'intoxication après un infarctus cérébral expose à un risque accru d'événement vasculaire, malgré la prise des traitements médicamenteux usuels. Le bénéfice du sevrage tabagique pour la santé et en particulier sur le risque vasculaire global est démontré. L'arrêt du tabac doit être conseillé à tout fumeur victime d'un infarctus cérébral. Les fumeurs souhaitant arrêter leur intoxication doivent avoir une évaluation de la dépendance tabagique et une prise en charge thérapeutique adaptée et prolongée. Les méthodes de sevrage les plus pertinentes après un infarctus cérébral et leur efficacité à long terme ont été insuffisamment étudiées et nécessiteraient des études spécifiques. Les différentes stratégies de sevrage tabagique utilisables sont disponibles dans le rapport de l'Afssaps, *Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac* (2003).

Recommandations

Le sevrage tabagique est recommandé au décours d'un infarctus cérébral ou d'un AIT (grade B).

Des aides à l'arrêt du tabac sont recommandées en cas de dépendance tabagique.

L'éviction du tabagisme dans l'environnement du patient est également recommandée.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

• Données complémentaires

Trois travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur le tabac :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations. Saint-Denis: Afssaps; 2003.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, *et al.* The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-9.
- Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S, *et al.* Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(1):75-81.

2.5 Alcool

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Les effets de la consommation d'alcool sur le risque d'infarctus cérébral sont controversés, les études réalisées ayant montré une augmentation du risque d'infarctus, une réduction du risque ou l'absence d'association. Une méta-analyse de 35 études d'observation (études cas-témoins ou cohortes) a mis en évidence une courbe en *J* entre la consommation d'alcool et le risque d'infarctus cérébral (Reynolds, 2003). Par rapport à l'abstinence complète, une

consommation régulière d'alcool supérieure à 5 verres par jour augmente significativement le risque d'infarctus cérébral (RR 1,69 ; IC 95 % : 1,34-2,15). Celui-ci est significativement réduit pour une consommation inférieure à 1 verre par jour (RR 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,96) et pour une consommation de 1 à 2 verres par jour (RR 0,72 ; IC 95 % : 0,57-0,91). Dans la même méta-analyse, il existe une relation linéaire entre la consommation d'alcool et le risque d'hémorragie cérébrale.

Une étude de cohorte a montré que le risque de récurrence d'infarctus cérébral à cinq ans est augmenté chez les forts buveurs (RR 2,5 ; IC 95 % : 1,4-4,4) (Sacco, 1994). Aucune étude n'a montré que le risque de récurrence d'infarctus est réduit par la baisse de la consommation d'alcool.

► **Données complémentaires**

La British Regional Heart Study a évalué l'effet de la consommation d'alcool sur le risque d'AVC chez 6 544 hommes d'âge moyen, indemnes de pathologie vasculaire, suivis pendant vingt ans (Emberson, 2005). L'évaluation de la consommation d'alcool a été effectuée à l'entrée dans l'étude puis répétée après 5 ans, 13 ans, 17 ans et 20 ans. Le groupe de référence est celui des buveurs occasionnels (consommation de 1 à 2 verres par mois). La consommation moyenne d'alcool diminue au cours de l'étude ; toutefois, 42 % des sujets prenant 3 à 6 verres par jour à l'entrée dans l'étude ont gardé une consommation égale ou supérieure au cours du suivi.

Le risque d'AVC évalué à partir de la consommation d'alcool à l'entrée dans l'étude suit une courbe en U : les abstinents ont un risque accru d'AVC (HR 1,58 ; IC 95 % : 1,02-2,44) tout comme les sujets buvant plus de 6 verres par jour (HR 1,54 ; IC 95 % : 1,06-2,22). Après ajustement sur la consommation moyenne d'alcool pendant le suivi, la différence entre les abstinents et les buveurs occasionnels disparaît (HR 1,08 ; IC 95 % : 0,73-1,60) ; le risque d'AVC est accru pour une consommation quotidienne de 3 à 6 verres d'alcool (HR 1,45 ; IC 95 % : 1,08-1,96) et pour une consommation supérieure à 6 verres par jour (HR 2,33 ; IC 95 % : 1,46-3,71). Il n'y a pas d'effet protecteur pour une dose de 1 à 2 verres par jour (HR 0,93 ; IC 95 % : 0,71-1,22). En revanche, une consommation d'alcool de 1 à 2 verres par jour est associée à un moindre risque d'IDM, aussi bien en prenant en compte la consommation initiale (HR 0,81 ; IC 95 % : 0,68-0,96) que celle au cours du suivi (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,63-0,87).

► **Synthèse et conclusions générales**

L'évaluation des effets de l'alcool sur le risque d'infarctus cérébral a donné lieu à des études contradictoires, en partie pour des problèmes méthodologiques (choix du groupe de référence variable d'une étude à l'autre, prise en compte ou pas de la consommation au cours du suivi, critère de jugement variable : AVC ou infarctus cérébral). Le type de consommation (occasionnelle ou régulière, pendant les repas ou en dehors) est difficile à préciser alors que les risques conférés pourraient être différents. Des facteurs confondants tenant au mode d'alimentation et au style de vie pourraient rendre compte de l'effet protecteur rapporté pour les consommations d'alcool faibles ou modérées. Ainsi, il apparaît difficile d'évaluer le niveau de consommation d'alcool à partir duquel le risque d'AVC augmente et tout autant de préciser quelle quantité prise régulièrement serait protectrice.

Le risque global d'AVC est significativement accru pour une consommation continue d'alcool d'au moins 3 verres par jour et celui d'infarctus cérébral pour une consommation de plus de 5 verres par jour. Le bénéfice d'une consommation de 1 à 2 verres d'alcool par jour est incertain. Après un infarctus cérébral, la réduction de la consommation d'alcool des buveurs excessifs est indispensable. Les comorbidités ou les traitements requis peuvent nécessiter l'interruption totale de la prise d'alcool. Les patients alcoolodépendants doivent bénéficier des méthodes de sevrage appropriées et d'une prise en charge spécifique. Les différentes stratégies de sevrage alcooliques utilisables sont disponibles dans le rapport de l'Anaes de 1999 : *Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant*.

Recommandations

Les hommes consommant plus de 3 verres de boisson alcoolisée par jour (3 unités d'alcool par jour ou 30 g/jour) et les femmes consommant plus de 2 verres par jour (2 unités d'alcool par jour ou 20 g/jour) doivent réduire ou interrompre leur consommation (grade C).

Après un infarctus cérébral, les patients alcoolodépendants doivent bénéficier des méthodes de sevrage appropriées et d'une prise en charge spécifique.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Société française d'alcoologie. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus. Paris: Anaes; 1999.
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama* 2003;289(5):579-88.
- Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44(4):626-34.

• Données complémentaires

Un travail a été identifié lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur l'alcool :

- Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005;161(9):856-63.

2.6 Obésité

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, est un facteur de risque de mortalité. Les relations entre l'obésité et le risque d'infarctus cérébral sont moins bien établies. Chez l'homme, la Physicians' Health Study a montré que le risque d'infarctus cérébral augmente de façon continue avec l'IMC, indépendamment des facteurs de risque usuels (PA, diabète, cholestérolémie). Chez la femme, les résultats sont contradictoires, certaines études ayant montré une augmentation du risque d'infarctus cérébral chez les obèses alors que d'autres n'ont pas montré d'association.

La Northern Manhattan Study a montré que le risque d'infarctus cérébral est davantage lié à l'obésité abdominale qu'à l'IMC. La comparaison du risque d'infarctus cérébral entre le premier quartile du rapport taille/hanche et les troisième et quatrième quartiles montre des OR de 2,4 (IC 95 % : 1,5-3,9) et 3,0 (IC 95 % : 1,8-4,8), après ajustement sur les autres facteurs de risque et l'IMC.

Aucune étude n'a montré que la réduction du poids corporel diminue le risque de récurrence d'infarctus cérébral. Cependant, la perte de poids améliore la PA, la glycémie, le bilan

lipidique. Ces facteurs de risque étant associés à une augmentation du risque de récurrence, il est nécessaire de promouvoir une perte de poids et le maintien d'une alimentation équilibrée après un infarctus cérébral.

► **Données complémentaires**

L'obésité abdominale est fréquemment associée à une hyperglycémie modérée à jeun, une diminution du HDL-cholestérol, une élévation des triglycérides et de la PA. Le regroupement de ces facteurs de risque est qualifié de syndrome métabolique. Une hypothèse controversée fait du syndrome métabolique une entité clinique sous-tendue par un mécanisme physiopathologique unique, l'insulinorésistance, responsable d'un risque vasculaire particulièrement élevé. Différents critères diagnostiques du syndrome métabolique ont été élaborés ; aucun ne fait l'unanimité. Plusieurs études ont évalué le rôle du syndrome métabolique comme facteur de risque d'infarctus cérébral.

Une étude réalisée à Taïwan dans la population générale a évalué le rôle respectif de l'obésité globale et du syndrome métabolique selon les critères NCEP sur le risque d'infarctus cérébral (Chen, 2006). Le risque d'infarctus cérébral augmente avec le nombre des constituants du syndrome métabolique : 1-2 facteurs : HR 2,69 (IC 95 % : 1,23-5,90) ; 3-4 facteurs : HR 4,30 (IC 95 % : 1,94-9,54). Le risque d'infarctus cérébral n'est pas significativement accru si l'obésité est définie par une augmentation de l'IMC plutôt que par une augmentation du tour de taille.

Une étude réalisée en Finlande a montré que les hommes remplissant au moins trois des cinq critères du syndrome métabolique selon la définition du NCEP ont une augmentation du risque d'infarctus cérébral (RR 2,41 ; IC 95 % : 1,12-5,32) (Kurl, 2006).

Plusieurs études ont évalué la prévalence du syndrome métabolique après infarctus cérébral, avec des résultats divergents, pouvant s'expliquer par la diversité ethnique des populations étudiées et celles des critères diagnostiques utilisés.

Dans une analyse *a posteriori* de l'essai AAASPS consacré à la prévention secondaire des infarctus cérébraux non cardio-emboliques chez des Afro-Américains, la prévalence du syndrome métabolique est de 25 % (Ruland, 2005).

Dans une analyse *a posteriori* de l'essai WASID consacré aux sténoses athéroscléreuse intracrâniennes symptomatiques, la prévalence du syndrome métabolique est estimée à 43 % (Ovbiagele, 2006). Le syndrome métabolique est un facteur de risque de récurrence d'infarctus cérébral (HR 1,7 ; IC 95 % : 1,1-2,6). Toutefois, l'ajustement sur les composants individuels du syndrome rend la relation non significative.

L'évolution du poids corporel après un infarctus cérébral est mal connue. Dans l'étude South London Stroke Register, réalisée dans une population multiethnique, l'obésité atteint 56 % des infarctus cérébraux (Redfern, 2000). Après un an d'évolution, 41 % des patients ne sont plus obèses alors que 16 % le sont devenus. La prévalence de l'obésité à un an est d'autant plus élevée que le niveau de dépendance est élevé : 29 % des patients indépendants (score de Barthel à 100), 40 % des patients modérément dépendants (score de Barthel 50-95) et 49 % des patients lourdement dépendants (score de Barthel < 50) sont obèses ($p = 0,03$). Ces résultats montrent l'impact de la perte d'autonomie sur l'évolution du poids corporel après un infarctus cérébral.

L'essai IRIS (Insuline Resistance Intervention after Stroke Trial), en cours, a pour objectif de comparer l'impact de la pioglitazone au placebo sur les récurrences d'infarctus cérébral et les événements vasculaires chez des patients de plus de 45 ans non diabétiques présentant une résistance à l'insuline.

► **Synthèse et conclusions générales**

L'obésité abdominale et le syndrome métabolique sont des facteurs de risque d'infarctus cérébral. Leur prévalence après un infarctus cérébral reste encore imprécise et leur traitement mal codifié. Le risque d'apparition de l'obésité après l'infarctus cérébral,

notamment chez les sujets dépendants, incite à une prise en charge diététique personnalisée et prolongée.

Recommandations

La réduction du poids corporel doit être envisagée pour tout patient avec infarctus cérébral ou AIT ayant une obésité abdominale (tour de taille > 88 cm chez la femme ou 102 cm chez l'homme).

La prévention de l'obésité chez les patients inactifs du fait du handicap occasionné par l'infarctus cérébral doit être envisagée en agissant à la fois sur l'exercice physique et la réduction des apports alimentaires.

Bibliographie

- **Recommandation source**

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

- **Données complémentaires**

Cinq travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur l'obésité :

- Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(4):1060-4.
- Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37(3):806-11.
- Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M, WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2006;66(9):1344-9.
- Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, Rudd AG, Wolfe CD. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke* 2000;31(8):1877-81.
- Ruland S, Hung E, Richardson D, Misra S, Gorelick PB, African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005;62(3):386-90.

2.7 Habitudes alimentaires

Il n'existe pas de données sur l'impact du régime alimentaire dans la prévention des événements vasculaires après un AIT ou un infarctus cérébral. Il existe néanmoins plusieurs études épidémiologiques soulignant que certains aspects nutritionnels influencent le risque d'AVC.

Ce chapitre n'est pas traité dans la recommandation de l'AHA/ASA utilisée dans ce document (AHA, 2006), mais abordé dans les recommandations américaines de prévention primaire des infarctus cérébraux publiée en 2006 (AHA, 2006). L'argumentaire et les conclusions de cette recommandation ont été utilisés, complétés par une revue de la littérature (Ding, 2006) et actualisés.

Plusieurs études ont montré qu'une consommation élevée de fruits et légumes diminuait le risque d'AVC. Dans une méta-analyse publiée en 2006 regroupant huit études épidémiologiques prospectives de cohortes, avec 257 551 individus suivis en moyenne

13 ans, la consommation de trois à cinq fruits et légumes ou de plus de cinq fruits et légumes était associée à une diminution du risque d'AVC, par rapport à une consommation de moins de trois fruits et légumes, avec un risque relatif de respectivement 0,89 (IC 95 % : 0,83-0,97) et 0,74 (IC 95 % : 0,69-0,79) (He, 2006).

Dans plusieurs études d'observation prospectives, il a été suggéré qu'une alimentation riche en sodium était associée à une augmentation du risque d'AVC. La relation pourrait être médiée en grande partie par le lien entre sodium et niveau de PA. Dans quelques essais randomisés, une diminution des apports en sodium permettait de réduire le niveau de PA chez l'hypertendu (Jurgens, 2004). Un haut niveau de potassium est associé à une baisse du risque d'AVC dans des études observationnelles avec un lien possible mais que partiellement expliqué par le niveau de PA. Le retentissement direct, que ce soit pour les apports sodiques ou potassiques, sur le risque d'AVC n'a pas été évalué. Dans la recommandation française de la HAS, *Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle*, il est conseillé de réduire les apports sodiques jusqu'à 6 g/jour.

D'autres facteurs nutritionnels pourraient avoir un effet protecteur sur le risque d'AVC : limitation des graisses saturées, consommation de poissons et de céréales complètes. Il faut néanmoins souligner les limitations méthodologiques des études liées aux difficultés d'appréciation des apports et aux nombreux facteurs de confusion.

Il existe quelques essais randomisés ayant évalué l'impact de modification du régime alimentaire sur la prévention vasculaire mais pas spécifiquement chez des patients souffrant d'AIT ou d'infarctus cérébral. Dans l'étude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), un régime avec fruits, légumes, pauvre en graisses et en graisses saturées, était associé à une réduction de la PA (Appel, 1997). Chez des patients coronariens (Lyon Diet Heart Study), un régime méditerranéen permettait de réduire le risque d'événement cardiaque (De Lorgeril, 1999). Dans une méta-analyse Cochrane portant sur 27 études randomisées, une réduction des apports en graisses saturées était associée à une réduction des événements cardio-vasculaires (RR : 0,84 ;IC 95 % : 0,72-0,99) (Hooper, 2001). Dans une étude randomisée portant sur 48 835 femmes ménopausées, la mise en place d'un régime (apport calorique de graisses < 20 %, 5 fruits et légumes par jour, grains 6 fois par jour) n'était pas associé, après un suivi de six ans, à une réduction de l'incidence des événements coronariens et des AVC (Howard, 2006).

Le groupe de travail considère que les données sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Bibliographie

- American Heart Association/American Stroke Association, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group, Cardiovascular Nursing Council, Clinical Cardiology Council, Nutrition Physical Activity and Metabolism Council, Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(6):1583-633.
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
- Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006;26(1):11-23.
- Haute Autorité de Santé. *Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle*, Actualisation 2005. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

- He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367(9507):320-6.
- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Clements G, Capps N, *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;Issue 3.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama* 2006;295(6):655-66.
- Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004022.

2.8 Activité physique

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Il existe des arguments épidémiologiques tendant à montrer que l'activité physique exerce une influence favorable sur le risque d'infarctus cérébral. Dans une méta-analyse récente, les individus ayant un niveau d'activité moyen ou élevé ont un risque d'AVC réduit de 20 à 27 % respectivement par rapport aux sujets sédentaires. Ce bénéfice pourrait s'expliquer en partie par un meilleur contrôle des facteurs de risque traditionnels, notamment par une réduction de l'IMC, une amélioration de la tolérance au glucose, de la PA et du HDL-cholestérol.

Après un infarctus cérébral, le déficit neurologique entraîne une réduction de l'autonomie physique, responsable d'un déconditionnement à l'effort et d'une sédentarité pouvant influencer défavorablement les facteurs de risque. Il n'est pas prouvé que l'exercice physique régulier après un infarctus cérébral réduise le risque de récurrence. Toutefois, il apparaît que les patients victimes d'un infarctus cérébral bénéficient d'un réentraînement à l'effort adapté à leurs possibilités physiques.

► Données complémentaires

Pas de données complémentaires identifiées.

Recommandation

Après un infarctus cérébral ou un AIT, une activité physique régulière d'au moins 30 minutes par jour, adaptée aux possibilités du patient, est recommandée.

2.9 Traitement hormonal de la ménopause

Les données relatives aux études citées dans ce chapitre sont présentées dans le tableau 6.

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Les études d'observation de cohorte et cas-témoins suggéraient un bénéfice du traitement hormonal de la ménopause (THM) dans la prévention des affections cardio-vasculaires et des AVC. Ces études ont été contredites par les résultats des essais cliniques randomisés, qui n'ont montré aucun bénéfice significatif en prévention primaire et chez les patientes avec AVC ou affections cardiaques (tableau 6).

L'étude multicentrique, randomisée en double aveugle HERS (Hulley, 1998) (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) n'a pas montré de bénéfice de l'association œstrogènes équins-progestérone chez 2 763 femmes ménopausées avec maladie coronarienne. L'étude multicentrique, randomisé double aveugle WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) réalisée chez 664 femmes avec AIT ou infarctus cérébral non invalidant ne montrait pas de réduction du risque de récurrence d'AVC ou de décès avec l'estradiol. Au contraire, dans les six mois suivant la randomisation, le risque d'AVC était plus élevé dans le

groupe estradiol. Les études multicentriques randomisées en double aveugle WHI (Rossouw, 2002 ; Anderson, 2004) (Women's Health Initiative, estrogène équin et medroproxigesterone) et WHI-E (Viscoli, 2001) (estrogène équin seul) n'ont pas montré de bénéfice du THM sur la réduction du risque d'AVC et cardio-vasculaire, dans une population de femmes en prévention primaire. L'étude a été arrêtée en raison d'un excès d'AVC dans le groupe actif.

► **Données complémentaires**

- Un essai randomisé : Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, *et al.* Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001-8.
- Les résultats complet de l'essai randomisé WHI-E sur le risque d'AVC : Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113(20):2425-34.
- Une méta-analyse et une mise au point ont été analysées et retenues.
- Une méta-analyse publiée en 2005 : Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330(7487):342.
- Une mise au point de l'Afssaps/HAS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le traitement hormonal de la ménopause. Mise au point. Saint-Denis: Affssaps; 2006.

Dans une méta-analyse publiée en 2005 incluant 28 essais randomisés (39 769 femmes), il a été noté sous THM une augmentation du risque d'AVC (2,7 % *versus* 2,0 %) (RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,13-1,47) avec une augmentation du risque d'infarctus cérébral (RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,06-1,56) sans excès d'hémorragies cérébrales (RR : 1,07 ; IC 95 %: 0,65-1,75).

Le rapport de l'Afssaps souligne qu'il n'existe pas d'essai randomisé pour savoir si les risques associés au THM sont influencés ou pas par le type d'estrogène (estrogènes conjugués équins, estradiol) et sa voie d'administration (orale, transdermique), le type de progestatif et son mode d'administration (séquentielle ou continue). Il retient parmi les différentes contre-indications au THM un accident thromboembolique artériel récent ou en évolution.

► **Synthèse et conclusions générales**

Dans les essais randomisés, le THM est associé à une augmentation du risque d'infarctus cérébral même si le risque absolu reste faible.

Recommandations

Il est recommandé d'arrêter le THM après un infarctus cérébral ou un AIT (grade A).

En cas de symptômes altérant la qualité de vie de la patiente ou de risque élevé d'ostéoporose chez une patiente intolérante aux autres thérapeutiques de prévention de cette affection, une reprise éventuelle du THM peut être discutée.

Bibliographie

• **Recommandation source**

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(14):1701-12.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280(7):605-13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.

• **Données complémentaires**

Le travail suivant non référencé dans la recommandation source a été intégré à l'argumentaire :

- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, *et al.* Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001-8.

Trois travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le traitement hormonal de la ménopause. Mise au point. Saint-Denis: Affssaps; 2006.
- Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330(7487):342.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113(20):2425-34.

Tableau 6. Récapitulatif de grands essais randomisés multicentriques en double aveugle comparant le THM au placebo dans la prévention des événements cardio-vasculaires

	Nature du THM	Patientes (N, âge moyen)	Durée de suivi	Résultats
HERS (HERS, 1998)	Estrogènes équins (0,625 mg/j) +médroxyprogestérone (2,5 mg/j)	2 763 femmes ménopausées avec antécédent coronarien 67 ans	4,1 ans	IDM : HR : 0,99 (IC 95 % : 0,80-1,22) AVC ou AIT : HR : 1,13 (IC 95 % : 0,85-1,48)
ESPRIT (ESPRIT, 2002)	Valérate d'estradiol (2 mg/j <i>per os</i>)	1 017 femmes ménopausées avec IDM récent 63 ans	2 ans	IDM et décès cardiaque : RR : 0,99 (IC 95 % : 0,70-1,41) AVC : RR : 1,64 (IC 95 % : 0,60-4,47)
WEST (WEST, 2001)	Estrogènes (17 β -estradiol 1 mg/j)	664 femmes ménopausées avec AIT ou infarctus cérébral < 90 jours 71 ans	2,8 ans	Décès et AVC : RR : 1,1 (IC 95 % : 0,8-1,4) AVC : RR : 1,1 (IC 95 % : 0,8-1,6) AVC dans les 6 premiers mois : RR : 2,3 (IC 95 % : 1,1-5,0) AVC mortels : RR : 2,9 (IC 95 % : 0,9-9,0)
WHI (WHI, 2002) (WHI, 2003)	Estrogènes équins (0,625 mg/j) + médroxyprogestérone (2,5 mg/j)	16 608 femmes ménopausées Prévention primaire 63 ans	5,2 ans (8,5 ans prévus)	AVC : HR : 1,31 (IC 95 % : 1,02-1,68) Infarctus cérébral : HR : 1,44 (IC 95 % : 1,09-1,90) Hémorragie cérébrale : HR : 0,82 (IC 95 % : 0,43-1,56)
WHI-E (WHI-E, 2004) (WHI-E, 2006)	Estrogènes équins (0,625 mg/j)	10 739 femmes avec hystérectomie Prévention primaire 64 ans	7,1 ans	AVC : HR : 1,37 (IC 95 % : 1,09-1,73) Infarctus cérébral : HR : 1,55 (IC 95 % : 1,19-2,01) Hémorragie cérébrale : HR : 0,64 (IC 95 % : 0,35-1,18)

▪ AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; HR : *hazard ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; IDM : infarctus du myocarde ; RR : risque relatif.

2.10 Contraception hormonale

Cette question n'est pas abordée dans la recommandation de l'AHA/ASA, nous avons retenu la recommandation pour la pratique clinique de l'Afssaps/Anaes sur les stratégies des méthodes contraceptives chez la femme, 2004.

Toutes les générations de pilules œstroprogestatives sont associées à une augmentation du risque d'accident thromboembolique.

Recommandations

Un antécédent d'AIT ou d'infarctus cérébral constitue une contre-indication formelle et définitive à la prescription d'une contraception œstroprogestative.

Il est recommandé d'adopter une contraception non hormonale. Le cas échéant, si une contraception hormonale est souhaitée, il est possible de prescrire une contraception par progestatif seul (microprogestatifs, ou implant, ou dispositif intra-utérin au lévonorgestrel).

Bibliographie

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: Anaes; 2004.

2.11 Hyperhomocystéinémie

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)

Dans les études de cohortes et cas-témoins, l'hyperhomocystéinémie est associée à une augmentation par deux du risque d'AVC.

Dans l'étude randomisée multicentrique en double insu Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP), 3 680 patients avec infarctus cérébral non cardio-embolique et hyperhomocystéinémie légère à moyenne (homme > 9,5 µmol/l et femmes > 8,5 µmol/l, en moyenne 13,4 µmol/l) ont été traités par une vitaminothérapie (folates, vitamine B6 et B12) à dose faible ou forte durant deux ans (Toole, 2004). Le risque d'AVC était corrélé au niveau d'homocystéine à l'inclusion. Il a été observé une réduction du taux d'homocystéine plus importante chez les patients sous vitaminothérapie à forte dose, mais il n'a été noté ni diminution du risque d'AVC dans ce groupe (9,2 % *versus* 8,8 %) (RR : 1,0 ; IC 95 % : 0,8-1,3) ni diminution du risque d'événements cardiaques. Bien qu'il n'existe pas de preuve scientifique pour traiter une hyperhomocystéinémie légère et moyenne par vitaminothérapie à forte dose, mais compte tenu du faible coût et de l'absence d'effets secondaires de cette thérapeutique, les patients avec hyperhomocystéinémie sont encouragés à prendre quotidiennement des multivitamines dans la recommandation de l'AHA.

► Données complémentaires

- Une étude randomisée a été analysée et retenue : The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1567-77.
- Une méta-analyse : Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9576):1876-82.

Seules les études ayant inclus en partie des patients avec AVC ont été retenues, celles portant exclusivement sur des patients avec autres pathologies (coronariens, insuffisance rénale) n'ont pas été utilisées dans notre argumentaire.

Dans l'étude randomisée internationale en double aveugle HOPE 2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), 5 522 patients avec affection cardio-vasculaire ou plusieurs facteurs de risque (près

de 82 % de coronariens et 12 % avec AVC ou AIT) ont reçu une vitaminothérapie (2,5 mg d'acide folique, 50 mg de vitamine B6 et 1 mg de vitamine B12) ou un placebo quel que soit le niveau d'homocystéine (en moyenne 12,2 µmol/l). (HOPE 2, 2006) La diminution moyenne du taux d'homocystéine a été de 2,4 µmol/l dans le bras traitement actif et de 0,8 µmol/l dans le bras placebo. Au terme d'un suivi moyen de cinq ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements, sur le critère de jugement principal (décès cardio-vasculaire + IDM + AVC) (18,8 % *versus* 19,9 %) (RR : 0,95 ; IC 95 % : 0,84-1,07), sur le décès vasculaire (10,0 % *versus* 10,5 %) (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,81-1,13) et sur les IDM (12,4 % *versus* 12,6 %) (RR : 0,98 ; IC 95 % : 0,85-1,14). Il a été observé sous multivitamines une réduction significative des AVC (4,0 % *versus* 5,3 %) (RR: 0,75 ; IC 95 % : 0,59-0,97).

Une méta-analyse, portant sur huit essais randomisés comparant l'acide folique pendant au moins six mois au placebo et comprenant comme critère de jugement la survenue d'un AVC, a été publiée en 2007. Dans ces huit essais, les patients étaient inclus avec des pathologies vasculaires diverses (AVC, maladie coronarienne, insuffisance rénale) ; 8 949 étaient sous traitement actif et 7 892 sous placebo. La supplémentation en acide folique était associée à une réduction relative de 18 % du risque d'AVC (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,68-1,00). Dans une analyse stratifiée par sous-groupe, la réduction du risque d'AVC était significative en cas de traitement de plus de 36 mois, de baisse d'au moins 20 % du taux d'homocystéine, d'absence de supplémentation en céréales, et chez les patients sans antécédent d'AVC (Wang, 2007).

L'intérêt d'un traitement vitaminique en prévention des AVC et autres événements cardio-vasculaires est en cours d'évaluation dans deux essais thérapeutiques multicentriques randomisés en double aveugle : VITATOPS (Vitamins To Prevent Stroke), qui a prévu d'inclure 8 000 patients avec AIT ou AVC (ischémique ou hémorragique), traités par acide folique, vitamine B6 et B12 ou placebo ; SU.FOL.OM3, qui inclura 3 000 patients avec affection coronarienne ou accident ischémique cérébral, traités par folates, vitamine B6, B12, et/ou oméga 3, et/ou placebo.

► Synthèse et conclusions générales

Le taux d'homocystéine peut être réduit par la prise de multivitamines, associant de l'acide folique à de la vitamine B6 et de la vitamine B12, sans bénéfice démontré sur la réduction des événements cardio-vasculaires chez les patients ayant présenté un AIT ou un infarctus cérébral. Le groupe de travail a considéré qu'en l'absence de bénéfice démontré chez ces patients il n'y avait pas lieu de recommander la prise de multivitamines en prévention d'un événement cardio-vasculaire chez les patients avec hyperhomocystéinémie légère à modérée ; il n'existe pas de données spécifiques chez les patients avec hyperhomocystéinémie majeure.

Le groupe de travail considère que les données sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. Stroke 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, l'article original suivant a été utilisé pour développer certains points de l'argumentaire :

- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, *et al.* Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. Jama 2004;291(5):565-75.

- **Données complémentaires**

Deux travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature sur l'hyperhomocystéinémie :

- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1567-77.
- Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9576):1876-82.

2.12 Syndrome d'apnées du sommeil

Il n'existe pas de recommandation disponible sur le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) et les infarctus cérébraux.

Le SAS est défini par la survenue répétée d'épisodes d'occlusions totales (apnées) ou partielles (hypopnées) des voies aériennes supérieures pendant le sommeil. Il affecte 2 à 4 % des sujets d'âge moyen. Les relations entre le SAS et les affections cérébro-vasculaires sont controversées.

► Études transversales

La Sleep Heart Health Study a évalué la prévalence des AVC chez 6 424 sujets de plus de 40 ans recrutés dans la population générale, explorés par polysomnographie (Shahar, 2001). Le diagnostic a été retenu si le patient rapportait un antécédent d'AVC. L'index d'apnées (nombre d'apnées-hypopnées par heure de sommeil) a été séparé en quartiles ; il existe une association significative entre l'index d'apnées et le risque d'AVC (OR 1,58 ; IC 95 % : 1,02-2,46 pour le quatrième quartile par rapport au premier). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque (incluant notamment l'HTA et l'IMC), la relation n'est plus significative (OR 1,55 ; IC 95 % : 0,96-2,50). Des résultats analogues sont rapportés pour l'index d'hypoxémie nocturne (pourcentage de sommeil passé avec une saturation < 90 %) ; en revanche, l'index d'éveils n'est pas corrélé au risque d'AVC.

La Wisconsin Sleep Cohort Study a évalué la prévalence des AVC dans une cohorte de 1 475 sujets âgés de 30 à 60 ans (Artz, 2005). L'AVC était diagnostiqué si le patient rapportait un antécédent d'AVC identifié par un médecin. La prévalence des AVC était de 1,2 % pour un index d'apnées < 5, de 0,8 % pour un index compris entre 5 et 20 et de 6,1 % pour un index ≥ 20. Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque potentiels (âge, sexe, IMC, HTA, diabète, tabagisme, consommation d'alcool), un index ≥ 20 est un facteur de risque indépendant d'AVC (OR : 3,83 ; IC 95 % : 1,17-12,56). La différence de niveau de risque entre les deux études pourrait s'expliquer par l'inclusion de sujets plus âgés avec davantage de facteurs de risque vasculaires dans la Sleep Heart Health Study. Le poids des comorbidités dans cette étude conduirait à sous-estimer la force de l'association entre SAS et AVC.

► Études longitudinales

Une étude hospitalière a exploré par polysomnographie 408 patients angineux hospitalisés pour une coronarographie diagnostique entre 1992 et 1994 et les a suivis pendant 5,1 ans (Mooe, 2001). Le risque de décès, d'IDM et de maladie cérébro-vasculaire (AIT ou AVC) a été évalué. Un index d'apnées ≥ 10/heure augmente le risque de décès, d'IDM ou de maladie cérébro-vasculaire (HR : 1,62 ; IC 95 % : 1,09-2,41) et de maladie cérébro-vasculaire (HR : 2,62 ; IC 95 % : 1,26-5,46) indépendamment des facteurs de risque classique.

Une étude réalisée dans un centre de sommeil a évalué le risque d'AVC (défini comme un AIT, un infarctus ou un hématome cérébral) ou de décès chez 1 022 patients de plus de 50 ans explorés par polysomnographie à la recherche d'un SAS (Yaggi, 2005). Les patients ont été suivis pendant 3,4 ans en moyenne ; 68 % avaient un index d'apnées > 5/heure ; 18 % ont été perdus de vue. Le risque de décès ou d'AVC est accru pour un index d'apnées supérieur à 5/heure (HR non ajusté : 2,24 ; IC 95 % : 1,30-3,86), y compris après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et de tabac, le diabète, l'hypertension, l'IMC et la FA (HR 1,97 ; IC 95 % : 1,12-3,48). Il n'y a pas eu d'évaluation distincte du risque d'AVC.

La Wisconsin Sleep Cohort Study a évalué l'incidence des AVC dans une cohorte de 1 189 sujets âgés de 30 à 60 ans recrutés dans la population générale et suivis pendant quatre ans (Artz, 2005). L'incidence globale des AVC est de 1,33/1 000 patient-année. Après ajustement pour l'âge et le sexe, un index d'apnées ≥ 20 est un facteur de risque d'AVC (OR 4,48 ; IC 95 % : 1,31-15,33) ; toutefois, l'association n'est plus significative après ajustement sur l'IMC (OR 3,08 ; IC 95 % : 0,74-12,81).

Une étude espagnole a évalué l'impact d'un SAS sur le risque d'AVC chez 394 sujets de 70 à 100 ans recrutés dans la population générale et explorés par polysomnographie (Munoz, 2006). Après un suivi de six ans en moyenne, l'incidence des AVC est de 11,3/1 000 patient-année. Un index d'apnées ≥ 30 est un facteur de risque d'AVC en analyse univariée (HR 2,73 ; IC 95 % : 1,13-6,59) persistant après ajustement sur l'âge (HR 2,52 ; IC 95 % : 1,04-6,10). Cette étude est affaiblie par la sélection des sujets (moins d'un tiers de sujets éligibles ont participé à l'étude) et par l'absence d'évaluation régulière au cours du suivi, qui a pu conduire à sous-estimer l'incidence réelle des AVC.

► Études d'intervention

Une méta-analyse a établi le bénéfice symptomatique du traitement du SAS (Giles, 2006). La pression positive continue (PPC) améliore l'index d'apnées, l'hypoxémie nocturne, la somnolence diurne et la qualité de vie. À court terme, la PPC permet une réduction de 7/3 mmHg de la PA moyenne mesurée sur 24 heures.

Une étude réalisée dans un centre d'exploration du sommeil a évalué le risque d'événements vasculaires (AVC ou IDM, fatals ou non) chez 235 patients porteurs d'un SAS sévère (index d'apnées > 30 /heure) non appareillés, comparativement à 372 patients traités pour un SAS sévère, à 403 patients atteints d'un SAS modéré (index d'apnées de 5-30 apnées/h), à 389 ronfleurs non apnéiques et à 268 sujets sains appariés sur l'âge et l'IMC (Marin, 2005). Après dix ans de suivi, le risque d'événements vasculaires fatals est de 1,06/100 patients-année et celui d'événements vasculaires non fatals de 2,13/100 patients-année, en cas de SAS sévère non appareillé. Ces risques sont significativement plus élevés que ceux des SAS sévères appareillés (0,35/100, $p = 0,0008$ et 0,64/100, $p < 0,0001$), des SAS modérés non appareillés (0,55/100, $p = 0,02$ et 0,89/100, $p < 0,0001$) des ronfleurs non apnéiques (0,34/100, $p = 0,0006$ et 0,58/100, $p < 0,0001$) et des sujets normaux (0,3/100, $p = 0,0012$ et 0,45/100, $p < 0,0001$). Un SAS sévère non appareillé est un facteur de risque indépendant d'événements vasculaires fatals (OR 2,87 ; IC 95 % : 1,17-7,51) et non fatals (OR 3,17 ; IC 95 % : 1,12-7,51). Les conclusions de cette étude sont amoindries par l'absence de randomisation et d'évaluation des facteurs de risque en cours d'étude (les sujets refusant la PPC pourraient aussi être moins observants avec les traitements médicamenteux).

► Apnées du sommeil après l'infarctus cérébral

Les études cliniques réalisées montrent une prévalence élevée des apnées du sommeil après un infarctus cérébral. Dans l'une d'entre elles, 152 infarctus cérébraux de sévérité moyenne (score NIHSS moyen à 7), d'âge moyen 56 ans, ont été explorés dans les 7 premiers jours. L'index d'apnées est ≥ 10 /heure chez 58 % des patients, ≥ 20 /heure chez 31 % et ≥ 30 /heure chez 17 % (Bassetti, 2006). Une exploration de contrôle effectuée chez 33 patients a montré une diminution de l'index d'apnées de 32/heure en phase aiguë à 16/heure à six mois ($p < 0,0001$) ; 40 % des patients avaient en phase subaiguë un index d'apnées < 10 /heure.

L'influence des apnées du sommeil sur le pronostic fonctionnel de l'infarctus cérébral est controversée. Il n'y a pas d'étude montrant que l'existence d'apnées du sommeil au décours d'un infarctus cérébral augmente les événements vasculaires à long terme. Plusieurs études de petite taille ont montré que les apnées du sommeil après un infarctus cérébral sont associées à une augmentation de mortalité à long terme (Parra, 2004).

Les études cliniques montrent que la tolérance du traitement par PPC au décours d'un infarctus cérébral est faible ou moyenne. Dans une étude réalisée en phase aiguë de l'infarctus, parmi 70 patients ayant un index d'apnées > 10 /heure, 50 % ont été traités et 15 % ont poursuivi le traitement au long cours (Bassetti, 2006). Dans une étude de 105 patients admis en rééducation, 70 % des patients ont continué le traitement après le retour au domicile (Wessendorf, 2001).

► Conclusion

Les études de prévalence ont montré une association entre SAS et AVC. Ces études ne permettent pas de connaître le lien de causalité de l'association, l'infarctus pouvant lui-même entraîner des apnées. Les études longitudinales sont limitées par un recrutement souvent hospitalier, une définition variable du SAS, des critères de jugement hétérogènes. La relation mise en évidence entre SAS et AVC dans ces études est réduite ou annulée lorsque les facteurs de risque usuels sont tous pris en compte. Ce résultat peut s'expliquer par une relation causale entre le SAS et certains de ces facteurs de risque. Cette relation est établie pour l'hypertension par des études prospectives et des essais randomisés. Il n'est cependant pas établi que la correction d'un SAS améliore durablement le contrôle des facteurs de risque vasculaire. Une prise en charge optimale des facteurs de risque vasculaire est indiquée.

Les critères diagnostiques du SAS après un infarctus cérébral et le moment optimal d'exploration ne sont pas définis. L'existence d'apnées consécutives à l'infarctus expose à un diagnostic par excès en phase aiguë. À distance de l'infarctus, l'absence de corrélation entre index de micro-éveils et événements vasculaires montre que le dépistage par la recherche d'une somnolence diurne manque de sensibilité. Les données de la littérature sont insuffisantes pour proposer une exploration systématique aux patients asymptomatiques.

Le bénéfice symptomatique du traitement du SAS par PPC est établi. La tolérance du traitement au décours de l'infarctus cérébral apparaît réduite. Le moment optimal pour débuter le traitement d'un SAS après un infarctus cérébral n'est pas établi.

Le groupe de travail considère que les données sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Bibliographie

- Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(11):1447-51.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):967-72.
- Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 1.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
- Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1910-3.
- Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, *et al.* Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37(9):2317-21.
- Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24(2):267-72.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
- Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18(4):623-9.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-41.

3 Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une cardiopathie

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA, dont le texte a été revu.

Les cardiopathies emboligènes sont directement responsables d'environ 20 % des infarctus cérébraux. Les cardiopathies justifiant un traitement antithrombotique sont seules envisagées. Les autres cardiopathies emboligènes (endocardites infectieuses, myxome de l'oreillette gauche, fibro-élastome papillaire, etc.) ne sont pas considérées. La fréquence respective des différentes cardiopathies emboligènes dépend de l'origine des publications, du recrutement des patients et de l'évolution des traitements cardiologiques. En France comme dans les autres pays industrialisés, la part de la FA et des cardiopathies ischémiques croît avec le vieillissement de la population, alors que celle des valvulopathies rhumatismales se réduit.

La mise en évidence d'un thrombus intracardiaque au décours d'un infarctus cérébral est rarement possible. L'origine cardio-embolique d'un infarctus cérébral reste donc le plus souvent une hypothèse, dont la vraisemblance est fonction du risque emboligène de la cardiopathie sous-jacente et de l'existence éventuelle d'autres causes d'infarctus cérébraux. Les essais randomisés évaluent donc la prévention des infarctus cérébraux chez les patients porteurs d'une cardiopathie emboligène plus que la prévention des embolies d'origine cardiaque. Les patients ayant présenté un infarctus cérébral qui sont porteurs d'une cardiopathie à haut risque emboligène doivent généralement être traités par anticoagulants oraux. La mise en évidence d'une cardiopathie au décours d'un infarctus cérébral requiert de prendre en compte son traitement ; celui-ci n'est pas revu dans les recommandations.

3.1 Fibrillation auriculaire non valvulaire

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA, dont le texte a été revu.

La fibrillation auriculaire dite non valvulaire (FANV) est définie par une FA chronique, paroxystique ou intermittente, en l'absence de valvulopathie rhumatismale ou de prothèse valvulaire. La FANV est retrouvée dans 15 % environ des infarctus cérébraux et explique 50 à 60 % des infarctus cérébraux d'origine cardio-embolique (Cerebral Embolism Task Force, 1989) Les essais randomisés ont montré que le risque de récurrence d'infarctus cérébral est supérieur à 10 % par an (EAFT Study Group, 1995).

3.1.1 Antithrombotique

► Résultats dans la FANV en prévention primaire

Une méta-analyse de cinq essais thérapeutiques et 2 313 patients sans antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT a montré que les anticoagulants oraux réduisent le risque relatif d'AVC (OR : 0,39 ; IC 95 % : 0,26-0,59), soit une réduction de risque absolu de 2,5 % par an (Aguilar, 2005a).

Le bénéfice de l'aspirine est moins solidement établi. Une méta-analyse de trois essais incluant 1 965 patients sans antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT n'a pas montré de réduction significative du risque relatif d'AVC sous antiplaquettaire comparativement au placebo (OR : 0,70 ; IC 95 % : 0,47-1,07) (Aguilar, 2005b).

Une méta-analyse sur données individuelles de six essais randomisés et 4 052 patients a montré que les anticoagulants sont supérieurs à l'aspirine dans la prévention des AVC (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,43-0,71) et des événements vasculaires (AVC, embolie systémique, IDM ou décès de cause vasculaire) (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,59-0,85), au prix d'une augmentation du risque d'hémorragie majeure (HR : 1,71 ; IC 95 % : 1,21-2,41)

(van Walvaren, 2002). La supériorité des anticoagulants sur l'aspirine est identique que la FA soit permanente ou paroxystique.

L'essai BAFTA a comparé l'efficacité de la warfarine (INR 2-3) contre l'aspirine (75 mg par jour) chez 973 patients de plus de 75 ans (âge moyen 81 ans) suivis pendant 2,7 ans. Les patients ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale, d'hémorragie systémique grave de moins de 5 ans, d'ulcère gastro-duodéal de moins de un an n'ont pas été inclus. Le critère principal de jugement est la survenue d'un AVC (infarctus ou hématome) fatal ou invalidant, d'une hémorragie intracrânienne ou d'une embolie systémique. L'adhérence au traitement est moyenne : 67 % des patients traités par warfarine ont conservé le traitement *versus* 76 % des patients sous aspirine. L'INR moyen des patients sous warfarine est de 2,4, et 67 % des mesures sont dans la cible thérapeutique. En intention de traiter, le risque d'événement est réduit de moitié sous anticoagulants ; le risque annuel d'événement est de 1,8 % sous warfarine *versus* 3,8 % sous aspirine (RR : 0,48 ; IC 95 % : 0,28-0,80), soit une réduction du risque absolu de 2 % par an. Le risque annuel d'hémorragie grave (définie comme une hémorragie intracrânienne ou une hémorragie systémique fatale, ou requérant une intervention chirurgicale ou une transfusion) est similaire avec les deux traitements : 1,6 % sous aspirine *versus* 1,4 % sous warfarine. L'analyse sous traitement n'a pas montré de différence de risque hémorragique entre les deux groupes (RR : 0,88 ; IC 95 % : 0,46-1,63). Cette étude démontre que l'âge n'est pas à soi seul une contre-indication aux anticoagulants oraux. Chez des patients dont les autres facteurs de risque (notamment l'HTA) sont parfaitement contrôlés, les anticoagulants apparaissent supérieurs à l'aspirine. Ce résultat est amoindri par la forte sélection des patients (seulement 21 % des sujets évalués ont été inclus) et par le fait que 40 % des patients randomisés étaient préalablement traités par anticoagulants, ce qui a pu minimiser le risque hémorragique dans l'essai.

L'essai ACTIVE a comparé l'efficacité des anticoagulants oraux à celle d'une bithérapie antiplaquettaire aspirine (75-100 mg/jour) + clopidogrel (75 mg/jour) chez 6 706 patients d'âge moyen 70 ans, porteurs d'une FANV paroxystique ou permanente ; 77 % des patients étaient traités par anticoagulants oraux avant l'inclusion (ACTIVE Writing Group, 2006). Le critère principal de jugement est la survenue d'un AVC, d'une embolie systémique, d'un IDM ou le décès de cause vasculaire. L'étude a été interrompue du fait d'un excès d'événements sous bithérapie antiplaquettaire (RR : 1,44 ; IC 95 % : 1,18-1,76). Le risque d'AVC est accru sous bithérapie antiplaquettaire (RR : 1,72 ; IC 95 % : 1,24-2,37) tout comme celui d'embolie systémique (RR : 4,66 ; IC 95 % : 1,58-13,8). Une analyse en sous-groupe a montré que les anticoagulants sont supérieurs à la bithérapie antiplaquettaire chez les patients préalablement traités par anticoagulants oraux (RR 1,50 ; IC 95 % : 1,19-1,89). La différence entre les deux traitements n'est pas significative chez les patients qui n'étaient pas sous anticoagulants auparavant (RR : 1,27 ; IC 95 % : 0,85-1,89). Le taux d'hémorragies majeures est similaire dans les deux groupes (RR : 1,10 ; IC 95 % : 0,83-1,45) alors que les hémorragies mineures sont plus fréquentes sous l'association aspirine-clopidogrel (RR : 1,23 ; IC 95 % : 1,09-1,39).

► Résultats dans la FANV après un infarctus cérébral

L'essai EAFT a spécifiquement évalué le bénéfice des anticoagulants oraux après un infarctus cérébral chez 1 007 patients en FANV (EAFT Study Group, 1995). L'essai était initialement stratifié en deux groupes : les patients pour lesquels l'investigateur jugeait l'application du traitement anticoagulant possible ont été randomisés entre anticoagulants oraux (INR 2 à 4), aspirine et placebo (n = 669). Ceux pour lesquels l'investigateur estimait qu'une contre-indication aux anticoagulants était présente ont été randomisés entre aspirine et placebo (n = 338). Ces patients étaient plus âgés (76 *versus* 70 ans), plus souvent hypertendus et avaient une PA plus élevée à l'inclusion. Le critère de jugement principal de l'essai était la survenue d'un AVC, d'un IDM, d'une embolie systémique ou le décès de cause vasculaire.

L'efficacité des anticoagulants comparativement au placebo a été testée chez 439 patients d'âge moyen 70 ans, dont 9 % avaient une insuffisance cardiaque, 8 % un antécédent d'IDM

et 43 % une HTA. Il existe une réduction du risque d'événement vasculaire sous anticoagulant (HR : 0,53 ; IC 95 % : 0,36-0,79) et de celui d'AVC de 12 % par an à 4 % par an (HR : 0,34 ; IC 95 % : 0,20-0,57).

Les taux d'événements observés sous aspirine étant similaires dans le groupe des patients éligibles pour les anticoagulants et dans celui des patients ayant une contre-indication à ce traitement, les deux groupes ont été analysés conjointement (n = 404) et comparés à ceux ayant reçu le placebo (n = 378). L'aspirine ne réduit pas significativement le risque d'événement vasculaire (AVC, embolie systémique, IDM, décès d'origine vasculaire) (HR : 0,83 ; IC 95 % : 0,65-1,05) ou celui d'AVC (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,64-1,15). Il n'y a pas d'augmentation des hémorragies majeures sous aspirine.

Une méta-analyse des essais EAFT et SPINAF réunissant 485 patients a évalué l'efficacité des anticoagulants oraux comparativement au placebo (Saxena, 2004). Les anticoagulants oraux réduisent le risque de récurrences d'AVC (OR : 0,36 ; IC 95 % : 0,22-0,58) et celui d'événement vasculaire (OR : 0,55 ; IC 95 % : 0,37-0,82). Le risque d'hémorragie majeure est accru (OR : 4,32 ; IC 95 % : 1,55-12,10). Aucune hémorragie cérébrale n'est survenue sous anticoagulants oraux.

Une analyse du sous-groupe des 986 patients inclus après un infarctus cérébral ou un AIT a été effectuée dans la méta-analyse précitée sur données individuelles comparant les anticoagulants oraux à l'aspirine (van Walvaren, 2002). Le risque de récurrence d'infarctus cérébral est significativement réduit de 10 % par an sous aspirine à 4 % par an sous anticoagulants oraux alors que le risque d'hémorragie majeure est accru de 1,2 % par an à 2,7 % par an (*hazard ratio* non présentés).

Ces résultats démontrent une efficacité des anticoagulants oraux dans la prévention des récurrences d'infarctus cérébral chez les patients en FANV comparable à celle observée en prévention primaire.

L'association aspirine et anticoagulant dans la FANV a été peu évaluée. Une méta-analyse de deux études et 485 patients comparant l'association aspirine-anticoagulants oraux aux anticoagulants oraux a été effectuée (Dentali, 2007). Les résultats des études étaient divergents ; la méta-analyse ne montre pas de réduction des événements thromboemboliques sous l'association aspirine-anticoagulants (OR 0,99 ; IC 95 % : 0,47-2,07) et pas d'excès d'hémorragie grave (OR 1,02 ; IC 95 % : 0,25-4,09). Ces conclusions sont limitées par le faible nombre de patients inclus et par l'utilisation d'une posologie fixe de coumadine dans l'une des études, ce qui rend leur analyse conjointe discutable.

D'autres informations sur l'association aspirine-anticoagulants oraux dans la FANV proviennent d'une analyse secondaire des essais SPORTIF III et SPORTIF V, qui ont comparé les anticoagulants oraux (INR 2-3) au ximélagatran (inhibiteur direct de la thrombine par voie orale) (Akins, 2007). La méta-analyse de ces deux études incluant 7 329 patients montre un taux d'événements chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT de 1,26 % par an sous ximélagatran (IC 95 % : 0,93-1,59) et de 1,31 % par an sous anticoagulants oraux (IC 95 % : 0,97-1,64) (p = 0,852). Dans le sous-groupe des 1 539 patients inclus après un infarctus cérébral ou un AIT, le taux d'événement est de 2,83 % par an (1,87-3,80) sous ximélagatran et de 3,27 % par an (IC 95 % : 2,20-4,34) sous anticoagulants oraux (p = 0,625). Vingt pour cent des patients recevaient conjointement un traitement par aspirine ; le taux d'événement est de 4,33 % par an (IC 95 % : 1,98-6,69) sous anticoagulants + aspirine et de 3,80 % par an (IC 95 % : 1,56-6,05) sous ximélagatran + aspirine. Le taux d'hémorragies majeures est de 1,50 % par an sous anticoagulants seuls et de 4,95 % par an sous anticoagulants + aspirine (p = 0,004). Ces résultats montrent que l'association de l'aspirine aux anticoagulants confère un risque hémorragique très élevé, supérieur au risque ischémique observé.

Du fait de leurs nombreuses limites, ces études ne permettent pas de définir précisément le rapport bénéfice-risque de cette association.

► Niveau d'anticoagulation

Une méta-analyse de 11 essais randomisés et 10 études de cohortes réunissant 6 248 patients a évalué le risque d'AVC et d'hémorragie majeure en fonction de l'INR cible de l'étude (Reynolds, 2004). Comparé à un INR ≥ 2 , un INR < 2 est associé à un risque accru d'AVC (OR : 5,07 ; IC 95 % : 2,92-8,80). Comparé à un INR ≤ 3 , un INR > 3 est associé à un risque hémorragique accru (OR : 3,21 ; IC 95 % : 1,24-8,28). Cette méta-analyse ne permet pas de connaître précisément le niveau d'INR optimal, parce que dans la plupart des études, seul l'INR cible de l'étude est connu. De plus, les autres potentiels facteurs de risque d'événement ischémique ou d'hémorragie ne sont pas pris en compte.

Une analyse secondaire de l'essai EAFT a évalué le risque global d'événement ischémique et d'événement hémorragique chez 214 patients traités par anticoagulants oraux (EAFT Study Group, 1995). Le temps passé par chaque patient à un niveau donné d'INR a été comptabilisé et le nombre total de patient-année par niveau d'INR déterminé. Comparé à un INR < 2 , un INR compris entre 2 et 2,9 est associé à une réduction du risque d'événement ischémique ou hémorragique (RR : 0,2 ; IC 95 % : 0,1-0,6) ; un INR compris entre 3 et 3,9 confère une réduction de risque moindre (RR : 0,4 ; IC 95 % : 0,1-1,1) ; un INR supérieur à 4 s'accompagne d'un excès d'événements en raison d'une augmentation du risque hémorragique.

Une étude cas-témoin a comparé les niveaux d'INR de 74 infarctus cérébraux en FA traités par anticoagulants oraux à ceux de 222 témoins (Hylek, 1996). Le niveau d'INR est le facteur prédictif le plus puissant d'infarctus cérébral : le risque augmente régulièrement avec la réduction de l'INR et apparaît déjà significativement accru pour des niveaux légèrement inférieurs à 2. Pour un INR à 1,8 : OR 1,5 (IC 95 % : 1,4-1,7) ; pour un INR à 1,6 : OR 2,5 (IC 95 % : 1,9-3,3).

Une étude cas-témoins a évalué les facteurs de risque d'hémorragie intracrânienne chez 170 patients porteurs d'une FANV compliquée d'hémorragie intracrânienne sous anticoagulants comparativement à 1 020 sujets témoins également sous anticoagulants oraux pour une FANV (Fang, 2004). Les patients victimes d'hémorragies sont plus âgés (78 ans *versus* 75, $p < 0,001$), ont un INR médian plus élevé (2,7 *versus* 2,3 $p < 0,001$) et ont davantage d'antécédents d'AVC (37 % *versus* 20 % $p < 0,001$). Les sujets de plus de 85 ans ont un risque hémorragique accru comparativement à ceux de 70 à 75 ans (OR : 2,5 ; IC 95 % : 1,3-4,7). Le risque hémorragique est accru avec un INR de 3,5 à 3,9 (OR : 4,6 ; IC 95 % : 2,3-9,4) et un INR > 4 (OR : 8,8 ; IC 95 % : 4,6-17) comparativement à un INR de 2 à 3. Le risque d'hémorragie cérébrale n'est pas réduit pour un INR < 2 (OR : 1,3 ; IC 95 % : 0,8-2,2).

Ces études démontrent que le niveau minimal d'INR réduisant le risque ischémique est de 2, alors que le risque hémorragique croît de manière continue avec le niveau d'INR. Les consensus ont opté pour fixer le niveau d'INR dans la FANV entre 2 et 3 (INR cible à 2,5).

► Traitement anticoagulant en phase aiguë de l'infarctus cérébral

Une méta-analyse de sept essais incluant 4 624 patients en FA ayant présenté un infarctus cérébral a comparé l'efficacité des anticoagulants (héparine intraveineuse, héparine sous-cutanée, héparines de bas poids moléculaire ou héparinoïdes) débutés dans les 48 premières heures à l'aspirine ou à l'absence de traitement (Paciaroni, 2007). Comparés à l'absence de traitement, les anticoagulants ne réduisent pas le risque de récurrence d'infarctus cérébral (OR : 0,68 ; IC 95 % : 0,44-1,06) alors qu'ils augmentent le risque d'hématome cérébral (OR : 2,89 ; IC 95 % : 1,19-7,01). Ils ne réduisent pas le risque de décès ou de dépendance (OR : 0,90 ; IC 95 % : 0,67-1,22). Par rapport à l'aspirine, les anticoagulants ne réduisent pas le risque de décès ou de dépendance (OR : 1,14 ; IC 95 % : 0,95-1,38).

Le rapport bénéfice-risque du traitement anticoagulant n'est pas favorable au décours immédiat de l'infarctus cérébral. Le début du traitement doit tenir compte de la sévérité de l'état clinique et de l'étendue des lésions ischémiques.

► **Validité externe des essais randomisés**

Dans l'essai EAFT, les patients dépendants au décours de l'infarctus cérébral n'étaient pas inclus ; un tiers des patients n'étaient pas éligibles pour le traitement anticoagulant du fait de contre-indications et ont été randomisés entre aspirine et placebo. Ces patients étaient plus âgés (77 ans *versus* 71) et plus souvent hypertendus. Depuis, plusieurs études cliniques ont évalué la faisabilité en pratique clinique du traitement anticoagulant après un infarctus cérébral.

Une étude de 2 153 infarctus cérébraux a mis en évidence une FA dans 419 cas (19 %), dont 288 (61 %) ont été traités par anticoagulants oraux (Evans, 2000). Les raisons de non-traitement étaient un niveau de dépendance majeure après l'infarctus (12 %) ; une contre-indication (17 %) et le refus du patient (3 %).

Une étude de 412 infarctus cérébraux consécutifs a mis en évidence une FA dans 93 cas (23 %) (Somerville, 2006). Parmi les 76 survivants, 46 % ont été traités par anticoagulants oraux. Le traitement n'a pas été débuté chez les patients ayant un handicap sévère, un risque de chute ou une espérance de vie limitée.

L'efficacité et la tolérance du traitement en pratique clinique ont fait l'objet d'études distinctes.

Une étude de 207 infarctus cérébraux avec FANV âgés de plus de 75 ans a évalué le risque de récurrence d'AVC et de mortalité selon le traitement antithrombotique administré (Tsivgoulis, 2005). Aucun patient n'avait de contre-indication aux anticoagulants. Le choix du traitement était laissé au médecin ; 72 patients ont été traités par anticoagulants et 135 par aspirine. Le risque d'événement ischémique est de 5,5 % par an sous anticoagulant et de 16,3 % par an sous aspirine ; le risque d'hémorragie cérébrale est de 1,1 % sous anticoagulant et 0,3 % sous aspirine. L'âge élevé, le niveau de dépendance après l'infarctus et le traitement antithrombotique sont les facteurs prédictifs de décès. Le traitement anticoagulant est associé à une réduction du risque de décès (HR : 0,47 ; IC 95 % : 0,31-0,72) et de récurrence d'infarctus cérébral (HR : 0,31 ; IC 95 % : 0,16-0,62).

Une cohorte de 288 infarctus cérébraux avec FANV suivis pendant deux ans a été comparée aux résultats de l'essai EAFT (Evans, 2000). Les sujets de l'étude avaient 5 ans de plus en moyenne, et 26 % d'entre eux avaient un infarctus lacunaire. La proportion d'INR dans l'intervalle thérapeutique (2 à 3) est de 55 % et celle d'arrêt de traitement de 26 % ; ces chiffres sont comparables à ceux de l'essai thérapeutique. Le risque annuel de récurrence d'infarctus cérébral est de 5,1 % (IC 95 % : 2,3-7,0) (EAFT : 3,6 %) et celui d'hémorragie majeure de 2,5 % (IC 95 % : 1,2-3,8) (EAFT : 2,6 %).

Une étude complémentaire a comparé le risque de récurrence d'infarctus cérébral chez 441 patients en FANV, 269 traités par anticoagulants et 172 patients traités par aspirine du fait d'une contre-indication aux anticoagulants (Evans, 2001). Le risque de récurrence est de 4,9 % (IC 95 % : 2,9-7,0) sous anticoagulants oraux contre 9,5 % (IC 95 % : 6,3-12,7) sous aspirine. L'effet du traitement apparaît différent selon le sous-type étiologique d'infarctus : les infarctus d'origine cardio-embolique ont un risque annuel de récurrence de 3,3 % (IC 95 % : 1,2-5,5) sous anticoagulants oraux contre 10,7 % (IC 95 % : 6,3-15,1) sous aspirine. Les infarctus lacunaires ont un risque de récurrence identique quel que soit le traitement : 8,8 % (IC 95 % : 4-13) sous anticoagulant et 8,9 % sous aspirine (IC 95 % : 1,8-16,1).

► **Effet des anticoagulants oraux sur le pronostic de l'infarctus cérébral**

Une étude rétrospective de 596 infarctus cérébraux survenus parmi une cohorte de 13 559 sujets en FANV a évalué l'effet de l'intensité du traitement anticoagulant sur le pronostic neurologique (Hylek, 2003). Les patients ont été séparés en quatre groupes : traitement anticoagulant avec INR > 2 lors de l'infarctus, traitement anticoagulant avec INR < 2, traitement par aspirine et absence de traitement. Deux tiers des infarctus sont survenus pour un INR < 2. Les patients sous anticoagulants oraux avec un INR < 2 ont une mortalité accrue par rapport à ceux ayant un INR > 2 (HR : 3,4 ; IC 95 % : 1,1-10,1). La mortalité est similaire pour les patients sous aspirine et sous anticoagulants avec un INR < 2.

Une étude prospective multicentrique a évalué l'impact du traitement anti-thrombotique antérieur sur le pronostic de 948 infarctus cérébraux avec une FANV (O'Donnell, 2006). Par rapport aux patients ne recevant aucun traitement, les patients traités par anticoagulants oraux avec un INR > 2 ont un déficit moins sévère à l'arrivée (OR : 0,4 ; IC 95 % : 0,2-0,6) et un moindre risque de décès ou de dépendance à la sortie d'hospitalisation (OR : 0,5 ; IC 95 % : 0,3-0,9).

3.1.2 Traitement antiarythmique

Plusieurs essais randomisés ont évalué l'intérêt d'un contrôle du rythme cardiaque par rapport au contrôle de la fréquence cardiaque chez des patients en FA.

L'essai AFFIRM a randomisé 4 060 patients ayant une FA paroxystique ou permanente entre contrôle du rythme cardiaque et contrôle de la fréquence cardiaque (AFFIRM Investigators, 2002). Le nombre de patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral n'est pas précisé. Le critère de jugement principal est la mortalité totale. Le suivi moyen est de six ans. La mortalité est plus élevée dans le groupe contrôle du rythme (OR : 1,15 ; IC 95 % : 0,99-1,34). Le taux d'AVC est de 7,4 % dans le groupe contrôle de la fréquence *versus* 8,9 % dans le groupe contrôle du rythme ($p = 0,93$). Trois-quarts des AVC sont des infarctus cérébraux ; 67 % et 76 % respectivement sont survenus après interruption des anticoagulants oraux ou à l'occasion d'un sous-dosage thérapeutique (INR < 2).

L'essai RACE a inclus 522 patients porteurs d'une FA ou d'un *flutter* auriculaire persistant, dont 16 % avec un antécédent d'infarctus cérébral ou un AIT (Van Gelder, 2002). L'objectif est de démontrer la non-infériorité du contrôle de la fréquence cardiaque par rapport au contrôle du rythme (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 90 % fixée à 10 %). Les patients du groupe contrôle du rythme étaient traités par anticoagulants oraux pendant 4 semaines avant et 4 semaines après la cardioversion ; l'arrêt des anticoagulants était autorisé en cas de retour en rythme sinusal. Le critère de jugement principal est la survenue d'un décès de cause vasculaire, d'une insuffisance cardiaque, d'un événement thromboembolique, d'une hémorragie sévère, l'implantation d'un *pacemaker* ou la survenue d'effets indésirables graves des antiarythmiques. Après un suivi moyen de 2,3 ans, 39 % des patients du groupe contrôle du rythme et 10 % des patients du groupe contrôle de fréquence sont en rythme sinusal. Le critère de jugement principal a été atteint par 17,2 % des patients du groupe contrôle de fréquence et 22,6 % du groupe contrôle du rythme (réduction de risque absolue : -5,4 % ; IC 90 % : -11-0,4). Cette étude montre que le contrôle de la fréquence cardiaque n'est pas inférieur au contrôle du rythme cardiaque (borne supérieure de l'IC 90 % à 0,4 % pour une limite fixée à 10 %). Le risque d'événement thromboembolique est de 5,5 % dans le groupe contrôle de la fréquence et de 7,9 % dans le groupe contrôle du rythme (-2,4 ; IC 90 % : -6,0-1,2) ; 80 % des événements sont survenus après interruption du traitement anticoagulant ou à l'occasion d'un sous-dosage thérapeutique (INR < 2).

Une méta-analyse de cinq essais (incluant les deux précédents) et 5 239 patients a montré que le risque de décès ou d'AVC est réduit dans le groupe contrôle de la fréquence par rapport au groupe contrôle du rythme (OR : 0,84 ; IC 95 % : 0,73-0,98) (Testa, 2005). Le risque d'AVC est plus faible dans le groupe contrôle de la fréquence, sans que ce résultat soit statistiquement significatif (OR : 0,80 ; IC 95 % 0,60-1,07). Ces résultats ont été obtenus chez des patients âgés en moyenne de 65 ans, ne présentant pas de syndrome de Wolff-Parkinson-White, ni d'antécédent de chirurgie cardiaque, ni d'insuffisance cardiaque sévère. La faible efficacité des antiarythmiques et l'existence de récurrences de FA asymptomatiques chez des patients apparemment revenus en rythme sinusal expliquent la persistance du risque embolique. La possibilité laissée aux investigateurs d'interrompre le traitement anticoagulant après retour en rythme sinusal explique vraisemblablement l'augmentation du risque d'AVC dans le groupe contrôle du rythme. Lorsqu'elle est appliquée, cette stratégie thérapeutique nécessite la poursuite du traitement anticoagulant oral. L'efficacité d'une stratégie associant traitement anticoagulant et contrôle du rythme par rapport au traitement anticoagulant associé au contrôle de la fréquence reste à évaluer.

3.1.3 Conclusion

Les anticoagulants ont une efficacité démontrée sur la prévention des récurrences d'infarctus cérébraux chez les sujets en FA. En phase aiguë de l'infarctus cérébral, il existe un risque élevé d'hémorragie cérébrale sous anticoagulants sans réduction du risque de récurrence ischémique ; le traitement ne doit être débuté qu'après stabilisation de l'état neurologique et contrôle de l'étendue des lésions ischémiques cérébrales.

Un INR < 2 augmente le risque de récurrence ischémique sans garantir une réduction du risque hémorragique. Un INR > 3,5 augmente significativement le risque hémorragique cérébral. Les différents consensus d'experts ont fixé le niveau d'anticoagulation dans la FANV entre 2 et 3 et l'INR cible à 2,5.

L'efficacité des anticoagulants varie selon le sous-type étiologique d'infarctus cérébral, ce qui explique qu'un risque résiduel élevé d'infarctus cérébral persiste sous anticoagulant. La coexistence d'autres causes d'infarctus cérébral (athérosclérose carotidienne ou aortique, maladie des petites artères cérébrales) justifie d'associer au traitement anticoagulant oral un contrôle optimal des facteurs de risque, en particulier de la PA.

L'adjonction d'aspirine aux anticoagulants oraux n'a pas fait la preuve de son efficacité et expose à un risque accru d'hémorragies graves. La réduction médicamenteuse de la FA n'a pas d'effet démontré sur la prévention des récurrences d'infarctus cérébral. Si elle est indiquée du fait des symptômes cardiaques associés, le maintien du traitement anticoagulant oral est impératif. En cas de contre-indication aux anticoagulants oraux, l'aspirine est utilisée malgré un effet préventif moindre.

Les essais randomisés ont inclus relativement peu de patients âgés ; l'essai BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) en cours compare l'efficacité des anticoagulants (INR 2 à 3) à l'aspirine chez des sujets de plus de 75 ans porteurs d'une FANV.

Recommandations

En cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, permanente ou paroxystique, et d'infarctus cérébral ou d'AIT, le traitement anticoagulant oral est recommandé (grade A) avec un INR entre 2 et 3 (grade B).

Il est recommandé de maintenir le traitement anticoagulant au long cours même en cas de retour en rythme sinusal (grade A).

En cas de contre-indication avérée aux anticoagulants oraux, un traitement par aspirine est indiqué (grade B).

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46(7):727-43.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335(8):540-6.

- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333(1):5-10.

- **Données complémentaires**

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825-33.
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke* 2000;31(9):2106-11.
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001;32(12):2828-32.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-52.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
- Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, *et al.* Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126(6):1938-45.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;Issue 2.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, *et al.* Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama* 2002;288(19):2441-8.

Onze travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de Janvier 2005 à Décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature.

- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
- Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 3. (a).
- Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 4 (b).
- Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, *et al.* Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38(3):874-80.
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.

- Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111(23):3141-50.
- O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, *et al.* Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):749-54.
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38(2):423-30.
- Somerfield J, Barber PA, Anderson NE, Kumar A, Spriggs D, Charleston A, *et al.* Not all patients with atrial fibrillation-associated ischemic stroke can be started on anticoagulant therapy. *Stroke* 2006;37(5):1217-20.
- Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello RA, Bellocci F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005;26(19):2000-6.
- Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Manios E, Peppes V, Vemmos K. Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age Ageing* 2005;34(1):35-40.

3.2 Infarctus du myocarde et dysfonction ventriculaire gauche

► Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA dont le texte a été revu. La survenue d'un infarctus cérébral au décours immédiat de l'IDM est rapportée à la formation de thrombus intracardiaques. Un infarctus cérébral complique 6 % des IDM antérieurs *versus* 1 % des IDM inférieurs (Cerebral Embolic Task Force, 1989). L'incidence des embolies cérébrales est réduite de 60 % par le traitement anticoagulant. Le raccourcissement des délais de prise en charge de l'IDM et les modifications thérapeutiques apparues (thrombolyse, angioplastie, antiplaquettaires) font que ce risque est vraisemblablement moindre aujourd'hui et concerne essentiellement les patients pris en charge avec un retard diagnostique important.

L'impact de l'altération de la fonction ventriculaire gauche a été évalué dans plusieurs études de cohorte issues d'essais randomisés. Deux études issues d'essais thérapeutiques consacrés au traitement de la dysfonction ventriculaire gauche après IDM ont rapporté une augmentation du risque d'infarctus cérébral. Dans l'étude SAVE, les patients avec une fraction d'éjection comprise entre 29 et 35 % ont un risque d'infarctus cérébral de 0,8 % par an ; le risque est de 1,7 % par an si la fraction d'éjection est inférieure à 29 % ; le risque d'infarctus cérébral augmente de 28 % pour une réduction de 5 % de la fraction d'éjection (Loh, 1997). Dans l'étude SOLVD, il existe une augmentation du risque d'événements ischémiques cérébraux ou systémiques de 58 % pour une décroissance de 10 % de la fraction d'éjection, uniquement chez les femmes (Shindler, 1996).

Le groupe de pilotage a jugé nécessaire de compléter la recommandation source de l'AHA/ASA.

Les études citées plus haut ont pour limite de ne s'intéresser qu'à la phase aiguë de l'IDM ou de n'inclure que des patients participant à des essais thérapeutiques, souvent plus jeunes que dans la population générale.

Une étude dans la population générale, réalisée dans le comté de Rochester, a évalué le risque d'infarctus cérébral chez 2 160 patients ayant présenté un IDM entre 1979 et 1998 et suivis pendant 5,6 ans en moyenne (Witt, 2005). Le risque d'AVC est de 22,6/1 000 patients le premier mois (IC 95 % : 16,3-30,6), puis de 1,6/1 000 patients par mois dans l'année suivante. Pendant les trois ans suivant l'IDM, le risque d'AVC est 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Il s'agit d'infarctus cérébraux dans 94 % des cas ; les facteurs de risque identifiés en analyse multivariée sont l'âge élevé, le diabète et l'antécédent d'AVC. La survenue d'un AVC après l'IDM augmente la risque de décès (HR : 2,89 ; IC 95 % : 2,44-

3,43). Il n'existe pas de réduction de l'incidence des AVC au cours des vingt années de la période étudiée.

Une étude rétrospective effectuée à partir des codes diagnostiques d'hospitalisation a évalué le risque d'infarctus cérébral dans les six mois suivant un IDM chez 111 023 sujets américains de plus de 65 ans pris en charge dans le système Medicare en 1994-1995 (Lichtmann, 2002). Le risque d'infarctus cérébral est de 2,5 % à six mois. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge > 75 ans, le diabète, l'HTA, l'antécédent d'AVC, une FA, une artériopathie des membres inférieurs, l'origine ethnique afro-américaine et la fragilité sociale. Ces études montrent l'existence d'un risque élevé d'infarctus cérébral après l'IDM, persistant après la phase aiguë, en partie expliqué par les facteurs de risque de l'athérosclérose. L'intérêt des statines et des IEC dans la prévention des infarctus cérébraux au décours de l'IDM est démontré. Au décours d'un syndrome coronaire aigu, la bithérapie aspirine-clopidogrel réduit le risque global d'événement vasculaire mais pas spécifiquement celui d'infarctus cérébral (Yusuf, 2001).

Une méta-analyse a évalué l'intérêt d'une bithérapie aspirine-anticoagulants oraux par rapport à l'aspirine seul au décours d'un IDM ou d'un syndrome coronaire aigu (Rothberg, 2005). Dix essais publiés entre 1990 et 2004, totalisant 5 938 patients, ont été inclus. Les anticoagulants oraux étaient prescrits avec un objectif d'INR supérieur à 2. Le traitement anticoagulant oral permet une réduction du risque d'IDM (RR : 0,56 ; IC 95 % : 0,48-0,69) et d'infarctus cérébral (RR : 0,46 ; IC 95 % : 0,27-0,77) sans réduire la mortalité totale (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,77-1,20). Le risque d'hémorragie majeure est accru (RR : 2,48 ; IC 95 % : 1,67-3,68). Dans cette méta-analyse, le bénéfice des anticoagulants dépend étroitement du rapport entre le risque d'événement ischémique et celui de complication hémorragique. En pratique, l'utilisation des anticoagulants oraux reste limitée, le traitement de l'IDM reposant actuellement davantage sur l'angioplastie coronaire et la bithérapie antiplaquettaire. L'association aspirine-clopidogrel-anticoagulants oraux n'a pas fait l'objet d'essais spécifiques et confère vraisemblablement un risque hémorragique considérable.

Il n'existe pas d'essai randomisé consacré au traitement antithrombotique au décours d'un infarctus cérébral chez un patient atteint de cardiopathie ischémique ou aux antécédents d'IDM. L'essai WARCEF (Warfarin-Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Study), en cours, pour objectif de comparer l'aspirine aux anticoagulants oraux chez des patients ayant une fraction d'éjection < 30 % ; le critère de jugement principal est la survenue d'un AVC ou le décès. Les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral sont éligibles.

► **Dysfonction ventriculaire gauche**

En dépit du nombre élevé de patients atteints d'insuffisance cardiaque gauche, l'incidence exacte des infarctus cérébraux dans cette population est inconnue, et de ce fait la stratégie antithrombotique également. Une analyse secondaire de l'essai SCD-HeFT, comparant l'amiodarone et un défibrillateur implantable au placebo dans la prévention des morts subites, a mesuré l'incidence des infarctus cérébraux chez 2 521 patients suivis pendant 45 mois (Freudenberger, 2007). Les patients inclus avaient une fraction d'éjection inférieure à 35 % et une classe II ou III de la NYHA. Plus de 50 % des patients n'avaient pas d'antécédent d'IDM. L'analyse a porté sur les 2114 patients n'ayant ni FA ni flutter auriculaire à l'inclusion dans l'essai. Après quatre ans de suivi, le taux d'événements emboliques cérébraux, systémiques ou pulmonaires était de 4 % (IC 95 % : 3-4,9 %). Le taux d'événement à quatre ans était de 2,6 % (IC 95 % : 1,1-4,1) pour le groupe amiodarone, 3,2 % (IC 95 % : 1,8-4,7) pour le groupe défibrillateur implantable et 6 % (IC 95 % : 4-8) pour le groupe placebo. Les facteurs prédictifs indépendants de la survenue d'un événement embolique étaient le groupe de traitement placebo (comparativement à chacun des deux traitements actifs), l'HTA à l'inclusion dans l'essai et la fraction d'éjection. Le type de traitement antithrombotique administré dans l'essai ne prédisait pas du risque d'infarctus cérébral. Le développement d'une FA au cours du suivi était significativement moins fréquent dans le groupe amiodarone (5 % *versus* 12 % dans le groupe défibrillateur implantable et

9 % dans le groupe placebo). La survenue d'une FA était un facteur de risque d'événement ischémique.

Cette étude montre que le risque annuel d'événement ischémique est proche de 2 % par an chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et ne recevant pas de traitement antiarythmique. La meilleure stratégie prophylactique (antithrombotique et ou antiarythmique) reste indéterminée, tant en prévention primaire qu'après un premier infarctus cérébral. L'essai WARCEF en cours compare aspirine et anticoagulants oraux dans cette indication. Les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral sont éligibles.

► Conclusion

Les infarctus cérébraux survenant dans les heures ou les jours suivant un IDM sont le plus souvent de mécanisme cardio-embolique. En présence d'un thrombus intracardiaque ou d'une FA, il existe un consensus pour traiter ces patients par anticoagulants oraux. Le délai d'instauration du traitement suit des règles analogues à celles suivies dans la FANV.

Un risque élevé d'infarctus cérébral persiste après la phase aiguë de l'IDM. Il n'existe cependant pas d'étude épidémiologique d'envergure mesurant son évolution depuis la généralisation des traitements de revascularisation et le renforcement des traitements médicamenteux (antithrombotiques, statines, IEC). En cas d'infarctus cérébral survenant après la phase aiguë, les facteurs de risque de l'athérosclérose doivent être contrôlés et un bilan étiologique complet réalisé, notamment à la recherche d'une sténose carotidienne athéroscléreuse requérant un traitement spécifique. La modification du traitement antithrombotique n'est à envisager qu'en tenant compte de la situation cardiaque du patient et notamment de la présence de stents coronaires, de leur type et leur délai d'implantation.

Recommandation

Un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un IDM justifie un traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire associée ou de thrombus intracardiaque (grade B).

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, *et al.* Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336(4):251-7.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, *et al.* Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1017-20.
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46(7):727-43.

• Données complémentaires

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, Radford MJ, Brass LM. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002;105(9):1082-7.

- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.

Trois travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G, *et al.* Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007;115(20):2637-41.
- Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143(4):241-50.
- Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;143(11):785-92.

3.3 Anomalies du septum interauriculaire

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA, qui a été revu et complété.

Le foramen ovale perméable (FOP) est défini par la persistance à l'âge adulte d'une communication interauriculaire normalement présente pendant la vie embryonnaire. Elle est retrouvée chez 27 % des sujets dans les études autopsiques. Dans une étude réalisée dans un échantillon de 588 sujets de 45 ans de la population du comté de Rochester, la prévalence du FOP à l'échographie transœsophagienne est de 24,3 % (Meissner, 2006). Dans cette même étude, l'anévrisme du septum interauriculaire (ASIA), défini par une excursion d'au moins 15 mm du septum au cours du cycle cardiaque, affecte 1,9 % des sujets. La prévalence de l'ASIA est de 4,3 % en association à un FOP et de 1,1 % lorsque l'ASIA est isolé ($p = 0,028$).

L'implication des anomalies septales dans la genèse des infarctus cérébraux reste discutée. Dans l'étude de Meissner de 2006, le risque d'infarctus cérébral a été évalué après un suivi médian de 5,1 ans ; la présence d'un FOP n'est pas associée à une augmentation du risque d'événement cérébro-vasculaire (AIT ou infarctus cérébral, HR : 1,46 ; IC 95 % : 0,74-2,88). Il en est de même pour la présence d'un ASIA (HR : 3,72 ; IC 95 % : 0,88-15,71). Le risque d'infarctus cérébral en rapport avec l'association FOP + ASIA n'est pas présenté. Les facteurs de risque identifiés d'événement cérébro-vasculaire dans cette étude sont un âge élevé, l'antécédent d'IDM et la fibrillation auriculaire. Les conclusions de cette étude sont limitées par une définition restrictive de l'ASIA, le petit nombre d'événements ischémiques rapportés et une durée de suivi relativement brève, ne permettant pas d'exclure une augmentation significative du risque d'infarctus cérébral à plus long terme.

Une méta-analyse d'études cas-témoins a évalué la fréquence relative du FOP (15 études) de l'ASIA (9 études) et de l'association FOP + ASIA (4 études) après un infarctus cérébral (Overell, 2000). Comparativement à des témoins indemnes d'antécédents cérébro-vasculaires, il existe une association entre l'infarctus cérébral et le FOP (OR 1,83 ; IC95 : 1,25-2,66), l'ASIA (OR 2,25 ; IC 95 % : 1,46-3,77) et l'association FOP + ASIA (OR 4,96 ; IC 95 % : 2,37-10,39). Les résultats sont significatifs chez les sujets jeunes (< 55 ans) : OR 3,10 (IC 95 % : 2,29-4,21) pour le FOP, OR 6,14 (IC 95 % : 2,47-15,22) pour l'ASIA et OR 15,59 (IC 95 % : 2,83-85,87) pour l'association FOP + ASIA. Il n'existe pas d'association entre anomalies septales et infarctus cérébral après 55 ans. Comparativement à l'infarctus cérébral de cause connue, il existe une association entre anomalies septales et infarctus cérébral cryptogénique : OR 3,16 (IC 95 % : 2,30-4,35) pour le FOP ; OR 3,65 (IC 95 % : 1,34-9,97) pour l'ASIA ; OR 23,26 (IC 95 % : 5,24-103,20) pour l'association FOP + ASIA. En cas d'infarctus cryptogénique, la fréquence du FOP varie de 31 % à 77 % selon les études. Les conclusions de cette méta-analyse sont limitées par l'utilisation de méthodes diagnostiques variables, l'absence d'évaluation conjointe du FOP et de l'ASIA dans beaucoup d'études, les différences de définition des infarctus cryptogéniques.

Dans l'étude FOP-ASIA, réalisée chez 581 sujets avec infarctus cérébraux cryptogéniques âgés de moins de 55 ans, la prévalence du FOP est de 37 %, celle de l'ASIA isolé (défini par une excursion d'au moins 10 mm du septum) de 1,72 % et celle de l'association FOP + ASIA de 8,7 % (Mas, 2001). Les patients porteurs d'une anomalie septale sont plus jeunes (40,1 ans *versus* 44,5 ans ; $p < 0,0001$) ; ils ont une moindre prévalence des facteurs de risque classiques : hypertension (OR : 0,49 ; IC 95 % : 0,28-0,85) ; hypercholestérolémie (OR : 0,56 ; IC 95 % : 0,34-0,93) ; tabagisme (OR : 0,67 ; IC 95 % : 0,47-0,97) ; ils sont plus souvent migraineux (OR : 1,75 ; IC 95 % : 1,08-2,82) (Lamy, 2002).

Le mécanisme de l'infarctus cérébral est incertain. Exceptionnellement, un thrombus est visualisé en échographie, apportant la preuve d'une relation directe entre les anomalies septales et l'infarctus cérébral. Le plus souvent, les explorations sont négatives. Les mécanismes évoqués sont l'embolie paradoxale, une thrombose *in situ* ayant totalement embolisé, un trouble du rythme paroxystique. L'intervention d'un tiers facteur indépendant de l'anomalie cardiaque ne peut être exclue.

Le risque de récurrence d'infarctus cérébral chez les patients porteurs d'une anomalie septale est controversé, les études réalisées apportant des résultats divergents.

Dans l'étude FOP + ASIA, les patients ont été traités par aspirine 300 mg par jour et suivis pendant 38 mois. Le risque de récurrence d'infarctus cérébral est de 4,2 % (IC 95 % : 1,8-6,6) en l'absence d'anomalie septale, de 2,3 % (IC 95 % : 0,3-4,3) en présence d'un FOP isolé et de 15,2 % (IC 95 % : 1,8-28,6) en cas de présence d'un FOP avec ASIA (Mas, 2001).

L'étude PICSS a été réalisée chez 630 patients de 30 à 85 ans inclus dans un essai randomisé comparant aspirine et anticoagulants oraux dans les infarctus cérébraux sans cardiopathie emboligène prouvée et suivis pendant 24 mois (Homma, 2002). La présence d'un FOP est associée à un risque de décès ou d'AVC de 7,4 % alors qu'en l'absence de FOP le risque est de 7,7 % (RR : 0,96 ; IC 95 % 0,64-1,44). Dans le sous-groupe de 238 infarctus cérébraux cryptogéniques, les risques sont de 7,15 % et 6,35 % respectivement (RR : 1,14 ; IC 95 % : 0,60-2,17).

Une méta-analyse de l'étude FOP-ASIA et du sous-groupe des infarctus cryptogéniques de l'étude PICSS montre que la présence d'un FOP n'influence pas le risque d'AVC ou de décès (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,59-1,55) (Messé, 2004). L'absence d'individualisation de l'association FOP + ASIA dans l'étude PICSS ne permet pas une évaluation dans ce sous-groupe de patients. Ni l'étude FOP + ASIA ni l'étude PICSS n'ont mis en évidence de relation entre la taille du FOP et le risque de récurrence.

Les divergences observées entre ces deux études pourraient s'expliquer par les différences d'âge et de facteurs de risque des populations étudiées, par la prise en compte différente des anomalies septales et par une durée de suivi différente.

Les données concernant la prévention des récurrences d'infarctus cérébral en cas d'anomalies septales sont issues d'études non randomisées.

Dans l'étude PICSS, le risque d'AVC ou de décès est de 4,75 % en cas d'infarctus cryptogénique avec FOP *versus* 8,95 % en l'absence de FOP (RR : 0,53 ; IC 95 % : 0,18-1,58). Cette différence n'est donc pas significative, mais il s'agit d'une analyse *a posteriori* d'un essai thérapeutique effectué dans une population plus large d'infarctus cérébraux ; de plus, l'intensité du traitement anticoagulant était faible (INR cible : 2), ce qui peut avoir désavantagé ce traitement.

Une revue systématique de six études et 895 patients traités par antithrombotiques (antiplaquettaires ou anticoagulants oraux) a montré que le risque de récurrences d'événements cérébro-vasculaires (AIT ou infarctus cérébral) varie de 3,8 % à 12 % à un an (Khairy, 2003). Le risque de récurrence d'événements cérébro-vasculaires dans dix études de fermeture percutanée du foramen ovale réunissant 1 355 patients varie de 0 % à 4,9 % ; le taux de complications majeures de la procédure (embolie pulmonaire, tamponnade, hémorragie grave, décès) est de 1,5 %. Ces résultats sont limités par l'hétérogénéité des séries, la sélection de patients ayant moins de facteurs de risque dans les études

interventionnelles, la prise en compte des AIT dans le critère de jugement, la nature rétrospective de certaines études et des durée de suivi variables. Le risque de complications à long terme des dispositifs de fermeture, notamment celui de thrombose *in situ*, reste mal connu.

En conclusion, la relation entre anomalies septales et infarctus cérébral est discutée. Le risque de récurrence d'infarctus cérébral en présence d'anomalies septales reste imprécis et pourrait dépendre de la population étudiée, du type d'anomalies détectées et de la durée du suivi. Dans une étude prospective, la conjonction d'un FOP et d'un ASIA est associée à une augmentation des récurrences d'infarctus cérébral sous traitement antiplaquettaire, bien que le petit nombre de patients rende l'estimation du risque imprécise. La supériorité d'autres stratégies thérapeutiques (anticoagulants oraux, fermeture du foramen ovale) chez ces patients n'est pas établie. En présence d'un FOP isolé, il n'est pas démontré de risque accru de récurrence ; un traitement antiplaquettaire semble suffisant.

Recommandations

Il n'a pas été démontré d'association entre anomalie septale et infarctus cérébral après 55 ans.

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un foramen ovale perméable (FOP) isolé un traitement antiplaquettaire est recommandé.

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT associé à un FOP et un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) > 10 mm, le rapport bénéfice-risque des différentes stratégies thérapeutiques (antiplaquettaires, anticoagulants oraux, fermeture du foramen ovale par voie veineuse transcutanée) n'est pas établi. Le choix du traitement antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral) est discuté en fonction du contexte clinique.

La fermeture du FOP n'est pas recommandée chez les patients ayant un premier infarctus cérébral ou AIT associé à un FOP.

La fermeture du FOP pourrait être envisagée après concertation neuro-cardiologique chez les patients ayant un infarctus cérébral ou un AIT sans cause, récidivant sous traitement antithrombotique bien conduit.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, les articles originaux suivants ont été utilisés pour développer certains points de l'argumentaire :

- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-31.
- Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139(9):753-60.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, *et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.

- Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, *et al.* Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(7):1042-50.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55(8):1172-9.

- **Données complémentaires**

Le travail suivant non référencé dans la recommandation source a été intégré à l'argumentaire :

- Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, *et al.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33(3):706-11.

Un travail a été identifié lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, *et al.* Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):440-5.

3.4 Valvulopathies

3.4.1 Rétrécissement mitral rhumatismal

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA.

Des études historiques ont documenté un risque de récurrence de 30 à 65 % d'embolies cérébrales ou systémiques chez les patients porteurs d'une maladie mitrale rhumatismale compliquée d'un premier événement ischémique. La majorité des infarctus cérébraux surviennent chez des patients en FA, mais certains sont observés chez des patients en rythme sinusal. Bien qu'ils n'aient pas été évalués dans des essais randomisés, les anticoagulants réduisent le risque de récurrence embolique et sont indiqués.

Recommandation

Les anticoagulants oraux sont recommandés après un infarctus cérébral ou un AIT compliquant un rétrécissement mitral rhumatismal.

3.4.2 Prothèses valvulaires

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA.

Une grande variété de prothèses valvulaires mécaniques existe, avec un risque thrombogène propre. Des études anciennes ont démontré que les anticoagulants oraux réduisent de 60 à 80 % le risque d'événements ischémiques comparativement aux antiplaquettaires, au prix d'une augmentation du risque hémorragique. Toutefois, les essais randomisés et les méta-analyses évaluant les modalités du traitement antithrombotique sont peu nombreux. Les recommandations concernant l'intensité du traitement anticoagulant sont donc largement fondées sur des études non randomisées et des consensus d'experts.

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie (2005) proposent de moduler l'intensité du traitement anticoagulant selon le risque thrombogène de la prothèse et la présence de facteurs de risque dus à la cardiopathie sous-jacente (Butchart, 2005). Le groupe de travail a décidé d'adopter ces recommandations. La conduite à tenir en cas d'infarctus cérébral survenant chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire est tirée de ces recommandations :

« Les facteurs de risque et les mécanismes responsables d'un infarctus cérébral chez un patient ayant une prothèse valvulaire sont multiples. Si beaucoup d'infarctus sont de mécanisme thromboembolique et sont directement liés à la prothèse, d'autres sont de cause différente. Il est donc nécessaire d'effectuer un bilan étiologique systématique devant tout infarctus cérébral, incluant :

- le contrôle de la qualité du traitement anticoagulant avant et au moment de l'infarctus ;
- la recherche d'une endocardite, en particulier en cas d'infection, d'intervention chirurgicale ou de soins dentaires récents ;
- la recherche de facteurs de risque nouveau ou non contrôlés : hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, sténose carotidienne athéroscléreuse ;
- la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique et transoesophagienne à la recherche d'une thrombose intracardiaque ou prothétique et d'une athérosclérose aortique.

Le traitement après un infarctus cérébral chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire est controversé. Si l'infarctus cérébral intéresse plus de 35 % du territoire de l'artère cérébrale moyenne, ou si la PA n'est pas contrôlée, le traitement anticoagulant oral doit être interrompu pendant au moins 5 jours, jusqu'à ce que le scanner de contrôle élimine une transformation hémorragique et que la PA soit contrôlée. Pendant cette période, l'héparine intraveineuse peut être utilisée, avec un allongement du TCA à 1,5-2 fois le témoin.

La prévention d'un nouvel infarctus cérébral requiert :

- la correction de facteurs de risque tels que fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme ;
- l'optimisation du contrôle du traitement anticoagulant oral ;
- l'adjonction d'un traitement antiplaquettaire augmente significativement le risque d'hémorragie majeure et ne doit donc pas être systématique. Elle doit être envisagée dans les situations où elle pourrait être bénéfique, par exemple en cas de maladie artérielle documentée. Si l'aspirine est utilisée, la posologie ne doit pas dépasser 100 mg par jour et l'anticoagulation doit rester modérée (INR < 2,5-3,5 selon le site de la prothèse et sa thrombogénicité) (tableau 7). »

Tableau 7. Recommandations de la European Society of Cardiology (2005) sur le traitement anticoagulant des prothèses valvulaires

INR cible selon la thrombogénicité de la prothèse et la cardiopathie		Thrombogénicité de la prothèse (déterminée par le taux de thrombose de la prothèse)		
		Faible	Moyen	Élevé
Cardiopathie	Sans facteurs de risque Rythme sinusal Oreillette gauche de taille normale Pas de gradient transvalvulaire mitral Fraction d'éjection normale Pas de contraste spontané Remplacement valvulaire aortique	2,5	3,0	3,5
	Avec facteurs de risque Fibrillation auriculaire Diamètre auriculaire gauche > 50 mm Gradient transvalvulaire mitral présent Fraction d'éjection < 35 % Contraste spontané présent Remplacement valvulaire mitral, tricuspide ou pulmonaire	3,0	3,5	4,0
Thrombogénicité faible : Medtronic Hall, Saint-Jude Medical, Carbomedics en position aortique, bioprothèse Thrombogénicité moyenne : Valves à double alette avec données insuffisantes, Bjork-Shiley Thrombogénicité élevée : Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards				

3.4.3 Prolapsus de la valve mitrale

Le texte de l’AHA/ASA a été réécrit.

Le prolapsus valvulaire mitral (PVM) est l’anomalie valvulaire la plus fréquente, susceptible de se compliquer d’insuffisance mitrale ou d’endocardite infectieuse. Sa responsabilité dans la survenue d’infarctus cérébral a été évoquée dans des études anciennes, où le diagnostic était fondé sur l’échographie cardiaque en mode TM. Des critères diagnostiques plus stricts ont depuis été établis en échographie bidimensionnelle.

Ces critères ont été appliqués dans une population de 213 patients consécutifs de moins de 45 ans avec infarctus cérébraux comparés à 263 témoins indemnes de cardiopathie devant subir une échographie avant mise en œuvre d’une chimiothérapie (Gilon, 1999). La prévalence du PVM est de 1,9 % versus 2,7 % chez les témoins (OR ajusté : 0,59 ; IC 95 % : 0,12-2,50) ; elle est de 2,8 % dans les infarctus cérébraux inexplicables.

Une étude a évalué le risque d’événement ischémique cérébral (infarctus ou AIT) parmi 777 PVM identifiés entre 1989 et 1998 dans la population de Rochester (Avierinos, 2003). Le diagnostic du PVM était posé devant un déplacement des feuillets mitraux en systole au-delà de l’anneau mitral, supérieur à 2 mm en coupe longitudinale. Seuls ont été inclus les patients n’ayant pas d’antécédent d’ischémie cérébrale, de fibrillation auriculaire ou de chirurgie cardiaque. Au cours du suivi, le risque d’événement ischémique cérébral est de 3 % à cinq ans et 7 % à dix ans, soit une augmentation significative par rapport au risque observé dans la même communauté (RR 2,2 ; IC 95 % : 1,5-3,2). Cette augmentation existe aussi pour le risque d’infarctus cérébral (RR 1,72 ; IC 95 % : 1,02-2,73). Les facteurs de risque d’infarctus cérébral en analyse multivariée sont l’âge élevé (RR 1,10 par an ; IC 95 % : 1,05-1,15), l’épaississement des feuillets mitraux à l’échographie (RR 3,2 ; IC 95 % : 1,1-9,3), la réalisation d’une chirurgie cardiaque (RR : 2,5 ; IC 95 % : 1,1-5,8) et la survenue d’une fibrillation auriculaire (RR 5,9 ; IC 95 % : 2,1-16,1). Le risque d’événement ischémique cérébral est accru par rapport à celui de la population générale uniquement après 50 ans (RR 1,8 ; IC 95 % : 1,1-2,8). La survenue d’une fibrillation auriculaire est particulièrement fréquente (5 % à cinq ans, 10 % à dix ans sous traitement médical).

En conclusion, le risque d’infarctus cérébral chez les patients porteurs d’un PVM est mal établi. Il pourrait être accru par rapport à une population témoin au vu d’une étude récente. Toutefois, cette augmentation concerne les sujets de plus de 50 ans et s’explique essentiellement par les complications de la chirurgie cardiaque ou la survenue d’une fibrillation auriculaire. Chez les patients traités médicalement et en rythme sinusal, le mécanisme des infarctus reste incertain et justifie un bilan étiologique complet.

Recommandations

En cas d’infarctus cérébral ou d’AIT chez un sujet porteur d’un prolapsus de la valve mitrale isolé, un traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandé. Un traitement par anticoagulant n’est requis qu’en cas de fibrillation auriculaire associée.

3.4.4 Calcifications valvulaires

Le texte de l’AHA/ASA a été réécrit.

La Strong Heart Study a suivi une cohorte de 2 723 Indiens américains âgés de 40 à 70 ans pendant sept ans (Kizer, 2005). Tous ont subi une échographie cardiaque transthoracique de dépistage. La présence de calcifications valvulaires mitrales est un facteur de risque d’AVC en analyse univariée (HR 3,19 ; IC 95 % : 1,92-5,32) et après ajustement sur l’âge, le sexe, les différents facteurs de risque vasculaires, l’hypertrophie ventriculaire et auriculaire gauche (HR 1,89 ; IC 95 % : 1,04-3,41).

Une étude cas-témoins effectuée dans un laboratoire d’échographie cardiaque a comparé la prévalence de l’athérosclérose carotidienne chez 133 patients ayant des calcifications de la valve mitrale et 129 témoins appariés sur l’âge et le sexe (Adler, 1998). Les antécédents de

diabète et d'HTA sont plus fréquents chez les sujets porteurs de calcification valvulaire mitrale. Une sténose carotidienne $\geq 40\%$ a été identifiée chez 29 % des sujets témoins et 45 % des patients avec calcifications valvulaires mitrales ($p = 0,006$). Une sténose bilatérale $\geq 40\%$ est également plus fréquente chez ces patients (21 % *versus* 8 %, $p = 0,015$). Les calcifications de la valve mitrale apparaissent donc comme un marqueur de l'athérosclérose carotidienne.

La démonstration du rôle direct des calcifications de la valve mitrale est parfois possible, en visualisant les embolies calcaires au scanner cérébral, ou un thrombus mobile sur l'échographie cardiaque transthoracique.

Les calcifications de la valve aortique sont rarement responsables d'infarctus cérébraux par embolies calcaires, visibles au scanner. Dans la Strong Heart Study, la présence de calcifications de la valve aortique n'augmente pas le risque d'AVC. Il n'existe pas de données spécifiques concernant le traitement médical ou chirurgical dans cette situation.

En conclusion, les calcifications de la valve mitrale sont un marqueur de l'athérosclérose. Après un infarctus cérébral, leur mise en évidence justifie la recherche d'une cause athéroscléreuse. Elles peuvent rarement être directement à l'origine d'infarctus cérébraux par un mécanisme d'embolies calcaires ou fibrino-cruoriques.

Recommandations

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT chez un sujet porteur de calcifications valvulaires, un traitement par antiagrégant plaquettaire est recommandé. Un traitement par anticoagulant n'est requis qu'en cas de fibrillation auriculaire associée.

Bibliographie

- **Recommandation source**

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

- **Données complémentaires**

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire :

- Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, *et al.* Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29(9):1833-7.
- Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, *et al.* Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003;34(6):1339-44.
- Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP, *et al.* Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341(1):8-13.

Deux travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- European Society of Cardiology; Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, *et al.* Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463-71.
- Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, *et al.* Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.

4 Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à la maladie des petites artères ou d'origine indéterminée

4.1 Traitements antithrombotiques

Les infarctus cérébraux non cardio-emboliques regroupent les infarctus d'origine athéroscléreuse prouvée, les infarctus liés à la maladie des petites artères (infarctus lacunaires) et les infarctus de cause indéterminée. Cette définition pragmatique a été utilisée dans les essais randomisés consacrés aux antithrombotiques. Ces essais ont donc inclus des populations hétérogènes de patients et ne sont donc pas comparables à ceux réalisés après un IDM, où l'athérosclérose est largement prédominante. Le recrutement de patients peu handicapés a conduit à une sur-représentation des infarctus lacunaires, peu invalidants, dans beaucoup de ces études. La réalisation d'analyses en sous-groupes étiologiques est rarement concluante du fait du manque de puissance statistique.

Dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration portant sur 287 essais randomisés, il a été montré que l'administration d'un agent antiplaquettaire au décours d'un infarctus cérébral réduit significativement de 22 % le risque d'événement vasculaire par rapport au placebo (récidive d'AVC, IDM, décès de cause vasculaire) (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Après 29 mois de traitement, 36 événements vasculaires sont prévenus pour 1 000 patients traités. De plus, la mortalité globale est significativement réduite de 15 décès pour 1 000 patients traités.

4.1.1 Antiagrégants plaquettaires

► Aspirine

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA revu et complété. L'efficacité de l'aspirine dans la prévention des événements vasculaires (AVC, IDM, décès de cause vasculaire) après un infarctus cérébral ou un AIT a été établie par plusieurs essais thérapeutiques et confirmée par une mini-méta-analyse : pour une posologie variant entre 50 et 1 300 mg par jour, la réduction du risque d'événements vasculaires est de 13 % (IC 95 % : 6-19) (Algra, 1999).

Posologie minimale d'aspirine efficace

Dans la méta-analyse de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration, la réduction relative du risque d'événement vasculaire (AVC, IDM ou décès de cause vasculaire) est similaire pour des posologies d'aspirine de variant de 75 à 1 500 mg par jour. Ces résultats concernent des populations hétérogènes de patients vasculaires mais pas spécifiquement les infarctus cérébraux.

La dose minimale d'aspirine évaluée comparativement au placebo après un infarctus cérébral ou un AIT est de 50 mg : dans l'essai ESPS2, 1 649 patients ayant présenté un infarctus ou un AIT dans les six mois précédents ont été traités par aspirine 50 mg et 1 648 ont reçu un placebo (Diener, 1996). Les deux critères principaux de jugement sont la survenue d'un nouvel AVC et le risque de décès ou d'AVC. L'aspirine réduit significativement le risque de nouvel AVC (OR : 0,79 ; IC 95 % : 0,65-0,97) et de décès ou d'AVC (OR : 0,84 ; IC 95 % : 0,71-0,99). Le risque global d'événement vasculaire (AVC, IDM, ou décès de cause vasculaire) est réduit (OR : 0,87 ; IC 95 % : 0,76-1,00). Le risque d'IDM n'est pas significativement réduit.

Dans l'essai SALT, l'aspirine à une posologie de 75 mg par jour a été évalué comparativement au placebo chez 1 360 patients inclus un à quatre mois après un AIT ou un infarctus cérébral mineur (SALT Collaborative Group, 1991). Le critère principal de jugement est le risque de décès ou d'AVC. L'aspirine réduit le risque de décès ou d'AVC (RR : 0,82 ; IC 95 % : 0,67-0,99) et le risque d'événement vasculaire (AVC, IDM, décès de cause

vasculaire) (RR : 0,83 ; IC 95 % : 0,70-1,00). Le risque d'AVC et celui d'IDM ne sont pas significativement réduits.

Ces résultats montrent que les posologies d'aspirine de 50 et 75 mg ont une efficacité démontrée sur le risque global d'événement vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT.

Comparaisons des différentes posologies d'aspirine

L'efficacité des différentes posologies d'aspirine après un infarctus cérébral ou un AIT a été formellement comparée dans trois essais randomisés :

- l'essai Dutch TIA a comparé l'efficacité de 30 mg d'aspirine à celle de 283 mg chez 3 131 AIT ou infarctus cérébraux mineurs suivis pendant 2,6 ans (Dutch TIA Trial Study Group, 1991). Le risque d'AVC, d'IDM ou de décès de cause vasculaire est de 14,7 % sous 30 mg d'aspirine et de 15,2 % sous 283 mg d'aspirine (OR : 0,91 ; IC 95 % : 0,76-1,09) ;
- l'essai UK-TIA a comparé l'efficacité de 1 200 mg d'aspirine et 300 mg d'aspirine chez 2 435 infarctus cérébraux mineurs ou AIT suivis quatre ans (UK-TIA Study Group, 1991). Le risque d'AVC, d'IDM ou de décès de cause vasculaire est de 21,6 % sous 1 200 mg d'aspirine et de 22,1 % sous 300 mg d'aspirine (OR : 1,02 ; IC 95 % : 0,82-1,25) ;
- l'essai ACE a comparé quatre posologies différentes d'aspirine (81 mg, 325 mg, 650 mg et 1 300 mg par jour) administrée pendant trois mois au décours d'une endartériectomie carotide chez 2 849 patients (Taylor, 1999). La comparaison a porté entre les deux groupes traités à faible posologie (81 ou 325 mg) et les deux groupes traités à forte posologie (650 et 1 300 mg). Le risque d'AVC, d'IDM ou de décès est de 6,2 % à faible posologie et 8,4 % à forte posologie (OR : 1,34 ; IC 95 % : 1,03-1,73) à trois mois.

Aucun de ces essais n'apporte d'arguments pour une plus grande efficacité des fortes posologies d'aspirine.

« Résistance » à l'aspirine

Une analyse cas-témoins de 488 patients ayant présenté un événement vasculaire au cours du suivi *versus* 488 patients indemnes d'événement vasculaire, appariés sur l'âge et le sexe, a été effectuée au sein de l'essai HOPE (Eikelboom, 2002). Tous les patients recevaient de l'aspirine. Le thromboxane B2 urinaire, métabolite du thromboxane A2, a été mesuré à l'entrée dans l'étude. Les patients ont été suivis cinq ans. Ceux ayant présenté un événement vasculaire pendant le suivi ont davantage de facteurs de risque et d'antécédents vasculaires. L'analyse par quartile des concentrations de thromboxane B2 montre une augmentation du risque d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaire dans le quartile le plus élevé comparativement au plus bas (OR ajusté : 1,8 ; IC 95 % : 1,2-2,7). L'étude ne permet pas de déterminer si ces résultats s'expliquent par une mauvaise observance thérapeutique ou une production de thromboxane A2 persistante malgré la prise d'aspirine.

En l'absence d'étude comparable effectuée chez des patients recevant différentes posologies d'aspirine, il n'est pas possible de corréler les effets biologiques et cliniques de l'aspirine à différentes posologies.

Tolérance de l'aspirine

Une méta-analyse a évalué le risque d'hémorragie gastro-intestinale dans 24 essais et 65 987 patients traités par aspirine (à une posologie de 50 mg à 1 500 mg par jour) ou placebo (Derry, 2000). Il existe une augmentation du risque hémorragique sous aspirine (OR : 1,68 ; IC 95 % : 1,51-1,88), correspondant à une augmentation de risque absolu de 0,4 % par an. L'augmentation du risque hémorragique est similaire pour les posologies comprises entre 50 mg et 162,5 mg par jour (OR : 1,59 ; IC 95 % : 1,40-1,81).

Une méta-analyse a évalué le risque d'hémorragie cérébrale dans 16 essais randomisés et 55 462 patients comparant l'aspirine au placebo (He, 1998). La durée moyenne du traitement est de trois ans. L'âge moyen des patients est de 59 ans. Avec des résultats exprimés en risque absolu, l'aspirine réduit le risque d'IDM de 137 pour 10 000 patients traités (IC 95 % : 107-167) et d'infarctus cérébral de 39 pour 10 000 patients traités

(IC 95 % : 17-61), au prix d'une augmentation des hématomes cérébraux de 12 pour 10 000 patients traités (IC 95 % : 5-20).

Ces résultats montrent qu'après un infarctus cérébral ou un AIT, le rapport bénéfice-risque de l'aspirine est favorable.

► Ticlopidine

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA.

La ticlopidine est une thiényopyridine, antagoniste des récepteurs à l'ADP qui a été évaluée dans trois essais différents. L'essai CATS a comparé l'efficacité de la ticlopidine 500 mg par jour comparativement au placebo chez 1 053 cas d'infarctus cérébral ; le risque d'AVC, d'IDM ou de décès vasculaire est réduit de 23 % sous ticlopidine ($p < 0,006$).

Deux essais randomisés ont comparé l'efficacité de la ticlopidine à l'aspirine. L'essai TASS a comparé la ticlopidine 500 mg par jour à 1 300 mg d'aspirine chez 3 069 cas d'infarctus cérébral ou AIT. Dans cette étude, le critère de jugement principal est l'AVC ou le décès. Le risque d'AVC ou de décès est de 17 % sous ticlopidine *versus* 19 % sous aspirine (IC 95 % : -2-26 %). Le risque d'AVC est de 10 % sous ticlopidine et de 13 % sous aspirine (IC 95 % : 4-38). L'essai AAASPS a comparé la ticlopidine 500 mg par jour à l'aspirine 650 mg chez 1 809 Afro-Américains après un infarctus cérébral suivis pendant deux ans. Le critère de jugement principal est la survenue d'un nouvel AVC, d'un IDM ou le décès de cause vasculaire. Le critère de jugement a été atteint par 14,7 % des patients sous ticlopidine et 12,3 % des patients sous aspirine (HR : 1,22 ; IC 95 % : 0,94-1,57).

Les principaux effets secondaires de la ticlopidine sont la diarrhée (12 %) et la neutropénie (2 %), pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose. Un purpura thrombotique thrombocytopénique peut exceptionnellement être observé. La gravité potentielle de ses effets secondaires fait que la ticlopidine n'est plus prescrite aujourd'hui en première intention en France.

► Clopidogrel et association Clopidogrel-Aspirine

Clopidogrel

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA.

Le clopidogrel est un dérivé de la thiényopyridine de la même famille que la ticlopidine. L'essai randomisé, multicentrique, en double aveugle CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) a comparé chez 19 185 patients avec AIT ou infarctus cérébral (< six mois), IDM (< 35 jours) ou AOMI, l'aspirine (325 mg/jour) et le clopidogrel (75 m/jour) (CAPRIE, 1996). Le clopidogrel, avec un suivi moyen de 1,9 an, a réduit le risque relatif d'infarctus cérébral, d'IDM et de décès vasculaire de 8,7 % (IC 95 % : 0,3 %-16,5 %) (taux d'événements par an : 5,32 % *versus* 5,83 %) ; l'effet sur le risque d'infarctus cérébral n'est pas rapporté. Dans l'analyse par sous-groupes prenant en considération la pathologie à l'inclusion, chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, la réduction relative du risque n'était pas significative (7,3 %; IC 95 % : -5,7 %-18,7 %). Deux analyses *post hoc* ont suggéré que le clopidogrel conférait un bénéfice plus grand chez les diabétiques et chez les patients avec antécédent d'infarctus cérébral ou d'IDM avant l'événement qualifiant pour l'inclusion.

Globalement, la tolérance du clopidogrel est similaire à celle de l'aspirine, mais est meilleure que celle de la ticlopidine. Comme avec la ticlopidine, les diarrhées et les rashes cutanés sont plus fréquents avec le clopidogrel qu'avec l'aspirine, mais les symptômes digestifs et hémorragies digestives sont moins fréquents (dans CAPRIE : 1,99 % *versus* 2,66 %, $p = 0,05$). Il n'existe pas de risque de neutropénie avec le clopidogrel, mais quelques cas de purpura thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés. Par conséquent, compte tenu de sa meilleure tolérance, le clopidogrel a remplacé la ticlopidine.

Clopidogrel et aspirine

Argumentaire et conclusions de la recommandation source retenue (AHA, 2006)

L'essai randomisé, multicentrique, en double aveugle MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High Risk patients) a comparé le clopidogrel (75 mg/jour) en monothérapie à la bithérapie clopidogrel (75 mg/jour) + aspirine (75 mg/jour) chez 7 599 patients avec AIT ou infarctus cérébral récent (< trois mois) et au moins un des facteurs de risque vasculaire suivants : antécédent d'infarctus cérébral, d'IDM, angor, diabète ou AOMI symptomatique (Diener, 2004). Selon la classification étiologique TOAST, la cause de l'infarctus à l'inclusion était l'athérosclérose dans 34 % des cas, une maladie des petites artères dans 53 % des cas. Après un suivi moyen de 18 mois, il n'a pas été noté de bénéfice de la bithérapie sur la monothérapie pour le critère composite infarctus cérébral, IDM, décès vasculaire et réhospitalisation pour un événement ischémique (15,7 % *versus* 16,7 %), (RRR 6,4 ; IC 95 % : -4,6-16,3 ; RRA 1,0 ; IC 95 % : -0,6-2,7). Il n'y avait pas non plus de réduction du risque d'infarctus cérébral ou d'aucun des autres événements cardio-vasculaires pris individuellement. La bithérapie a augmenté le risque absolu d'hémorragies menaçantes sur le plan vital de 1,3 % (IC 95 % : 0,6-1,9) (2,6 % *versus* 1,3 %, $p < 0,0001$) et d'hémorragies majeures. Quarante cas d'hémorragies cérébrales sont survenus sous bithérapie, et 25 sous monothérapie.

Données complémentaires

Un essai thérapeutique et son étude en sous-groupe ont été analysés et retenus :

- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982-8.

L'essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance (CHARISMA), a comparé l'association aspirine (75 à 162 mg/jour)-clopidogrel (75 mg/jour) à l'aspirine (même dose) chez 15 603 patients avec maladie cardiaque ou vasculaire symptomatique ou facteur de risque vasculaire (Bhatt, 2006). Après un suivi de 28 mois, il n'a pas été noté de réduction relative du risque cumulé d'AVC, d'IDM ou de décès vasculaire (6,8 % sous bithérapie *versus* 7,3 % sous aspirine seul) (RR 0,93 ; IC 95 % : 0,83-1,05). Le taux d'hémorragies modérées était de 2,1 % sous bithérapie *versus* 1,3 % sous monothérapie (RR 1,62 ; IC 95 % : 1,27-2,08), sans augmentation significative des hémorragies sévères, 1,7 % *versus* 1,3 % (RR 1,25 ; IC 95 % : 0,97-1,61). Dans une analyse par sous-groupe (Chan, 2005) portant sur les 12 153 patients avec affection symptomatique à l'inclusion, il a été observé une réduction marginale sur le critère de jugement principal (6,9 % *versus* 7,9 %, RR 0,88 ; IC 95 % : 0,77-0,99) ; pour les 35 % de patients avec AIT ou infarctus cérébral à l'inclusion, aucun bénéfice significatif de la bithérapie n'a été montré.

Une analyse de CHARISMA portant sur un sous-groupe de patients symptomatiques similaires aux patients de l'essai CAPRIE a été réalisée (Bath, 2007). Elle portait sur les 9 478 patients répondant à un des trois critères suivants : antécédent d'IDM, d'infarctus cérébral ou d'AOMI symptomatique. Il a été observé après un suivi médian de 27,6 mois, une réduction significative du critère composite décès cardio-vasculaire, IDM et AVC, sous bithérapie clopidogrel-aspirine par rapport à l'aspirine en monothérapie (7,3 % *versus* 8,8 % ; HR 0,83 ; IC 95 % : 0,72-0,96). Cette réduction étant également significative pour les 3 245 patients avec un accident ischémique cérébral (10,7 % *versus* 8,4 % ; HR 0,780 ; IC 95 % : 0,624-0,976). Ces résultats doivent rester d'interprétation prudente, car ils sont issus d'une analyse de sous-groupe *post hoc*.

Synthèse et conclusions générales

La bithérapie clopidogrel-aspirine, contrairement à ce qui est observé dans les syndromes coronariens aigus, n'a pas montré de supériorité par rapport à la monothérapie par clopidogrel ou aspirine chez des patients avec AIT ou infarctus cérébral pour prévenir une récurrence ou, plus globalement, le risque vasculaire. Il existe un surcroît d'hémorragies sous bithérapie.

► Dipyridamole et association aspirine-dipyridamole

La recommandation source retenue est l'argumentaire de l'AHA/ASA, revu et complété.

L'essai ESPS2 a comparé selon un plan factoriel l'aspirine 25 mg x 2, le dipyridamole sous forme à libération prolongée (LP) 200 mg x 2, l'association de l'aspirine 25 mg x 2 au dipyridamole LP 200 mg x 2 au placebo, chez 6 602 patients inclus dans les six mois suivant un infarctus cérébral ou un AIT (tableau 8) (Diener, 1996). Les critères de jugement principaux sont l'AVC et le risque de décès ou d'AVC. La durée de traitement est de 2 ans. Vingt-cinq pour cent des patients ont interrompu le traitement en cours d'étude. L'analyse est présentée en intention de traiter. Le bénéfice de l'aspirine comparativement au placebo a été rappelé plus haut. Comparé au placebo, le dipyridamole réduit de 16 % le risque d'AVC ($p = 0,039$) et de 15 % le risque d'AVC ou de décès ($p = 0,015$). Comparée au placebo, l'association aspirine-dipyridamole réduit de 37 % le risque d'AVC ($p < 0,001$) et de 24 % le risque d'AVC ou de décès ($p < 0,001$). Comparée à l'aspirine, l'association aspirine-dipyridamole réduit le risque d'AVC de 23 % ($p = 0,006$), mais la réduction du risque d'AVC ou de décès n'est pas significative. Après deux ans de traitement, l'association aspirine-dipyridamole réduit de 3 % le risque d'AVC par rapport à l'aspirine : traiter 1 000 patients pendant 1 an évite 15 récurrences d'AVC. L'incidence des diarrhées est de 12 % et celle des céphalées de 38 % chez les patients traités par dipyridamole-aspirine *versus* 7 % et 33 % respectivement sous aspirine ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). Le taux d'arrêt de traitement est de 29 % dans le groupe aspirine-dipyridamole et de 22 % dans le groupe aspirine ; il y a eu davantage d'arrêts de traitement pour effets secondaires parmi les patients traités par aspirine-dipyridamole (16 %) que chez ceux traités par aspirine (8 %) ($p < 0,001$).

L'efficacité du dipyridamole a été évaluée dans une méta-analyse sur données individuelles de sept essais randomisés incluant 11 459 patients (Leonardi-Bee, 2005). Le dipyridamole a été testé sous sa forme galénique conventionnelle à des posologies de 150 à 300 mg (six essais, 4 907 patients) et sous forme LP (essai ESPS2, 6 602 patients). Six essais ont comparé l'association aspirine-dipyridamole, le dipyridamole et l'aspirine au placebo. Le suivi variait de 15 à 72 mois. Comparé au placebo, le dipyridamole réduit le risque de nouvel AVC (OR 0,82 ; IC 95 % : 0,68-1,00) sans réduire celui d'IDM (OR 0,97 ; IC 95 % : 0,66-1,42) ou d'événement vasculaire (OR 0,86 ; IC 95 % : 0,73-1,03).

Comparée au placebo, l'association aspirine-dipyridamole réduit le risque d'AVC (OR 0,61 ; IC 95 % : 0,51-0,71), le risque d'IDM (OR 0,67 ; IC 95 % : 0,48-0,95) et celui d'événement vasculaire (OR 0,66 ; IC 95 % : 0,57-0,75). Comparée à l'aspirine, l'association aspirine-dipyridamole réduit le risque d'AVC (OR 0,78 ; IC 95 % : 0,65-0,93) et d'événement vasculaire (OR 0,84 ; IC 95 % : 0,72-0,97) sans réduire le risque d'IDM (OR 0,95 ; IC 95 % : 0,66-1,37).

L'essai ESPRIT a comparé l'efficacité de l'aspirine et de l'association aspirine-dipyridamole chez 2 739 patients ayant présenté un AIT ou un infarctus cérébral mineur datant de moins de six mois (ESPRIT Study Group, 2006). Les patients ont été initialement séparés en deux groupes selon qu'ils étaient ou non éligibles pour le traitement anticoagulant oral. Les patients éligibles pour ce traitement ont été randomisés entre anticoagulants oraux (INR 2-3), aspirine et association aspirine-dipyridamole ; les patients ayant une contre-indication aux anticoagulants oraux ont été randomisés entre aspirine et aspirine-dipyridamole. Le

dipyridamole était prescrit sous forme LP dans 83 % des cas. Les 2 739 patients traités par antiplaquettaires dans les deux schémas de randomisation ont été regroupés et analysés conjointement. Le critère de jugement principal est la survenue d'un AVC, d'un IDM, d'un décès de cause vasculaire ou d'une hémorragie majeure. Le suivi moyen est de 3,5 ans. L'étude a été réalisée en ouvert. En intention de traiter, l'association aspirine-dipyridamole réduit le risque d'événement vasculaire (AVC, IDM ou décès vasculaire) ou d'hémorragie majeure (HR 0,80 ; IC 95 % : 0,6-0,98), ce qui correspond à une réduction absolue du risque de 1 % par an (IC 95 % : 0,1-1,8). Traiter 104 patients pendant un an évite un événement vasculaire ou une hémorragie grave. L'association aspirine-dipyridamole réduit le risque d'AVC, d'IDM ou de décès de cause vasculaire (HR 0,78 ; IC 95 % : 0,63-0,97). Le traitement a été interrompu dans 13 % des cas dans le groupe aspirine et dans 34 % des cas dans le groupe aspirine-dipyridamole. L'analyse des patients sous traitement ne montre pas de bénéfice significatif sur le critère de jugement principal (HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,66-1,02).

Dans la même publication, une méta-analyse de six essais et 7 795 patients incluant les résultats de l'essai ESPRIT a évalué l'association aspirine-dipyridamole par rapport à l'aspirine. Le risque de nouvel AVC, d'IDM ou de décès de cause vasculaire est réduit par l'association aspirine-dipyridamole (HR 0,82 ; IC 95 % : 0,74-0,91).

Les principaux effets secondaires du dipyridamole sont les céphalées et les troubles digestifs (diarrhée), qui ont conduit à une augmentation significative des arrêts de traitement dans les essais ESPS2 et ESPRIT. Le dipyridamole utilisé par voie intraveineuse a une action vasodilatatrice utilisée dans le dépistage de l'ischémie coronaire. Il n'existe pas d'arguments permettant de suspecter une augmentation du risque d'IDM avec une administration orale.

Essai	Critères d'inclusion	Traitement	Critère AVC RRR (IC 95 %)	Critère combiné AVC, IDM, décès vasculaire RRR (IC 95 %)
ESPS2 (n = 6 602) (Diener, 1996)	Infarctus cérébral AIT < 6 mois	Aspirine 50 mg + dipyridamole LP 400 mg ⁽¹⁾ Aspirine 50 mg	0,76 (0,63-0,93)	0,78 (0,67-0,91)
ESPRIT (n = 2 739) (ESPRIT Study Group, 2006)	Infarctus cérébral AIT < 6 mois	Aspirine + dipyridamole ⁽²⁾ Aspirine	0,84 (0,64-1,10) ⁽³⁾	0,78 (0,63-0,97)
Méta-analyse (n = 7 795) (ESPRIT Study Group, 2006)	Infarctus cérébral AIT	Aspirine + dipyridamole Aspirine	Non présenté	0,82 (0,74-0,91)

- AIT : accident ischémique transitoire ; RRR : réduction du risque relatif.
- (1) Seule la comparaison entre les bras aspirine et aspirine + dipyridamole est présentée ; (2) 83 % des patients ont reçu l'association aspirine 50 mg-dipyridamole LP 400 mg, les autres ont reçu la forme traditionnelle de dipyridamole ; (3) Le critère de jugement est la survenue d'un infarctus cérébral.

► **Conclusions et recommandations sur les traitements antiagrégants plaquettaires**

Après un infarctus cérébral ou un AIT, l'aspirine réduit le risque de récurrence d'infarctus cérébral ainsi que celui d'IDM et de décès vasculaire. Dans cette indication, la supériorité d'un autre anti-plaquettaire (ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole) en monothérapie sur l'aspirine dans la prévention des récurrences d'infarctus cérébral ou des événements vasculaires n'est pas établie.

L'association aspirine-dipyridamole a été montrée supérieure à l'aspirine dans deux essais indépendants et deux méta-analyses sur le risque de récurrence d'infarctus cérébral et sur le risque d'événement vasculaire. Ces résultats doivent être pondérés par la mauvaise tolérance du dipyridamole, responsable d'un arrêt du traitement dans 29 à 34 % des cas, ce qui complique l'analyse des essais en intention de traiter et limite l'application du traitement. L'association aspirine-clopidogrel augmente le risque hémorragique sans réduire le risque vasculaire comparativement à l'aspirine ou au clopidogrel en monothérapie. Il n'existe pas d'essai avec comparaison directe entre le clopidogrel en monothérapie et l'association aspirine-dipyridamole ; cette question est actuellement évaluée dans l'essai ProFESS.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, le groupe de travail a considéré qu'il était prématuré d'établir une hiérarchie entre les différents antiplaquettaires disponibles.

4.1.2 Anticoagulants oraux

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source (AHA, 2006)**

Plusieurs essais ont comparé un traitement anticoagulant oral à l'aspirine chez des patients avec infarctus cérébral sans cause cardio-embolique ; sur le plan causal, ces infarctus recouvrent les accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose, liés à une maladie des petites artères cérébrales et sans cause.

Dans l'essai randomisé, ouvert, multicentrique, SPIRIT (Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) les anticoagulants oraux (INR 3,0-4,5) ont été comparés à l'aspirine (30 mg/jour) chez des patients avec AIT ou infarctus cérébral mineur (SPIRIT, 1997). L'essai a été arrêté après l'inclusion de 1 316 patients en raison d'un excès majeur d'hémorragies sous anticoagulant. En raison de l'arrêt prématuré de l'essai, la comparaison entre l'aspirine et les anticoagulants sur la prévention des infarctus cérébraux n'a pas été réalisée.

Dans l'essai randomisé multicentrique, en double aveugle, WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study), la warfarine (INR 1,4-2,8 ; 1,9 en moyenne) a été comparée à l'aspirine (325 mg/jour) chez 2 206 patients avec infarctus cérébral (< 30 jours) non cardio-embolique. (Mohr, 2001) La cause de l'infarctus était dans 56 % des cas une lacune, dans 11 % l'athérosclérose et dans 26 % inconnue. Après un suivi de deux ans, il n'existait pas de différence sur le critère de jugement principal décès et infarctus cérébral (17,8 % sous warfarine *versus* 16,0 % sous aspirine) (HR 1,13 ; IC 95 % : 0,92-1,38). Le taux de saignement majeur était plus important sous warfarine que sous aspirine (2,2 % et 1,5 % par an) mais sans différence statistiquement significative. Il n'existait pas de sous-groupe avec différence entre les deux traitements y compris pour les sous-types étiologiques liés à l'athérosclérose ou de cause inconnue et pour les accidents dans le territoire de la circulation postérieure. De plus, les patients sous aspirine au moment de leurs premiers AVC n'avaient pas non plus de bénéfice des anticoagulants par rapport à l'aspirine.

Dans l'étude WASID portant sur les patients avec sténose intracrânienne symptomatique, il n'a pas été montré non plus de bénéfice des anticoagulants oraux sur un traitement par aspirine (cf. argumentaire sur les sténoses intracrâniennes).

► Données complémentaires

Une étude randomisée a été retenue et analysée :

- The ESPRIT Study Group, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(2):115-24.

L'essai randomisé, multicentrique, ouvert, ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) est un essai multifactoriel qui a comparé trois modalités de traitement antithrombotique chez des patients avec AIT ou infarctus cérébral dans les six mois d'origine non cardio-embolique (QS) (ESPRIT, 2007). Les anticoagulants (INR 2,0-3,0 ; n = 536) ont été comparés à l'aspirine (30 à 325 mg/jour, n = 532) ; 33 % des patients avaient une atteinte des grosses artères et 48 % une atteinte des petites artères. La leucoaraïose modérée à sévère constituait un critère d'exclusion en plus des contre-indications habituelles. L'étude a été arrêtée en raison du bénéfice de l'association aspirine-dipyridamole par rapport à l'aspirine. Après un suivi de 4,6 ans, il n'a pas été observé de différence entre les anticoagulants (INR moyen 2,57) et l'aspirine sur le critère de jugement principal (décès vasculaire, AVC non fatal, IDM non fatal, saignement majeur) (19 % *versus* 18 %, respectivement) (HR 1,02 ; IC 95 % : 0,77-1,35) et sur le risque de premier infarctus cérébral (HR 0,76 ; IC 95 % : 0,51-1,15). Le risque de saignement majeur était augmenté mais de façon non significative (HR 2,8 ; IC 95 % : 0,9-8,8), avec une augmentation significative dans l'analyse sous traitement effectif (HR 5,5 ; IC 95 % : 1,2-25,4). La comparaison entre anticoagulants et bithérapie aspirine-dipyridamole n'a pas montré de différence significative sur le critère de jugement principal (HR 1,31 ; IC 95 % : 0,98-1,75).

► Synthèse et conclusions générales

Il n'existe pas de bénéfice des anticoagulants oraux sur l'aspirine pour prévenir une récurrence d'AVC ou les autres événements vasculaires chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral de cause non cardio-embolique ; en revanche, les patients sont exposés à un risque hémorragique plus élevé.

Recommandations

Chez les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères (lacunes) ou sans cause identifiée, un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé (grade A).

Trois options de traitement sont envisageables : l'aspirine (de 50 à 300 mg/jour), l'association aspirine (25 mg x 2/jour)-dipyridamole (200 mg LP x 2/jour) et le clopidogrel (75 mg/jour).

Chez les patients allergiques à l'aspirine, le clopidogrel est recommandé (grade B).

Il n'y a pas d'indication à prescrire une association aspirine-clopidogrel après un premier AIT ou infarctus cérébral (grade A).

Il n'existe pas d'indication aux anticoagulants oraux, qui ne sont pas supérieurs à l'aspirine et exposent à un risque hémorragique plus élevé (grade A).

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, nous avons consulté directement les articles originaux suivants pour développer certains points de l'argumentaire :

- A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997;42(6):857-65.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
- 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(1-2):1-13.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, *et al.* A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-51.
- 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 ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(18):1261-6.

• Données complémentaires

Les travaux suivants non référencés dans la recommandation source ont été intégrés à l'argumentaire.

- Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(2):255.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105(14):1650-5.
- He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1998;280(22):1930-5.
- Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, *et al.* Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999;353(9171):2179-84.
- The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338(8779):1345-9.

Six travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982-8.
- Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, *et al.* Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005;36(1):162-8.
- The ESPRIT Study Group, Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-73.
- The ESPRIT Study Group, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(2):115-24.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, *et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

4.2 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à l'athérosclérose

Dans ce chapitre, sont abordés les différents traitements interventionnels mais également les aspects spécifiques du traitement médical de prévention vasculaire pour les AIT et infarctus cérébraux liés à l'athérosclérose, en fonction du site de la sténose.

4.2.1 Sténose athéroscléreuse de la carotide interne extracrânienne

► La chirurgie carotidienne

Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)

Plusieurs essais randomisés ont comparé l'endartériectomie carotidienne (EC) avec traitement médical au traitement médical seul chez des patients avec AIT ou infarctus cérébral non invalidant et sténose homolatérale de la carotide interne dans la prévention d'un AVC. Les principaux essais prospectifs randomisés chez des patients porteurs d'une sténose symptomatique de la carotide interne sont NASCET (North American Symptomatic Endarterectomy Trial, 2 885 patients des deux sexes), ECST (European Carotid Surgery Trial, 3 018 patients des deux sexes) et une étude plus petite, VAC (Veteran Affairs Cooperative study program, 189 hommes)¹. Ces trois essais ont fait l'objet d'une méta-analyse, à partir des données individuelles de chacun des essais avec évaluation de la chirurgie par degré de sténose (Rothwell, 2003), et par sous-groupes (Rothwell, 2004).

Le degré de sténose de la carotide interne symptomatique est un facteur pronostique majeur du risque d'infarctus cérébral homolatéral et conditionne par conséquent le rapport bénéfice-risque du traitement chirurgical.

1. Il existe trois méthodes de mesure du degré de sténose de la carotide interne, ces méthodes diffèrent par le choix du dénominateur servant de référence : méthode NASCET, dénominateur : diamètre de la carotide interne sus-bulbaire ; méthode ECST, dénominateur : diamètre estimé du bulbe carotidien ; méthode de la carotide commune. Nous désignerons dans ce document le degré de sténose en utilisant la méthode NASCET.

Chez les patients avec sténose de la carotide interne à 70-99 % et AIT ou infarctus cérébral mineur, il a été montré un bénéfice majeur de l'EC pour prévenir un AVC avec réduction du risque absolu et relatif. Pour les patients avec sténose de la carotide interne < 50 %, il n'existe pas de bénéfice de l'EC. Pour les patients avec sténose 50-69 %, il a été rapporté un bénéfice plus modeste de l'EC que dans le groupe sténose \geq 70 %. Les résultats de la méta-analyse NASCET-ECST-VAC sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Méta-analyse des essais randomisés de chirurgie carotidienne. Risque relatif et réduction absolue du risque d'infarctus cérébral homolatéral à la sténose à 5 ans* dans le groupe chirurgical en fonction du degré de sténose (d'après Rothwell, 2003)

	Réduction absolue du risque	Risque relatif (IC 95 %)
Sténose 70-99 %**		
NASCET (n = 525)	16,4 %	0,41 (0,25-0,58)
ECST (n = 429)	18,7 %	0,31 (0,16-0,45)
VAC (n = 141)***	-6,0 %	1,98 (0,47-8,33)
Méta-analyse (n = 1 095)	15,9 %	0,39 (0,28-0,51)
Sténose 50-69 %		
NASCET (n = 856)	6,5 %	0,70 (0,47-0,93)
ECST (n = 646)	2,9 %	0,81 (0,49-1,13)
VAC (n = 47)***	-7,0 %	2,7 (0,25-16,2)
Méta-analyse (n = 1 549)	4,6 %	0,75 (0,56-0,94)

▪ * : comptabilise également les AVC et la mortalité opératoire (à J30) ; ** : ne comprend pas les patients porteurs d'une sténose pseudo-occlusive « near occlusion » (QS) ; *** : à 2 ans (arrêt prématuré en raison de la publication des résultats des autres essais, le faible nombre d'événements dans le groupe traitement médical explique le large intervalle de confiance) ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Plusieurs facteurs de risque influencent la balance bénéfice-risque de la chirurgie carotidienne : un âge \geq 75 ans, le sexe masculin, un infarctus cérébral (par rapport à un AIT), des symptômes hémisphériques (par rapport aux cécités monoculaires transitoires). Ces différentes caractéristiques augmentent tout particulièrement le risque d'AVC sous traitement médical, elles doivent être prises en compte dans la décision de traitement chez les patients porteurs de sténose 50-69 %, catégorie pour laquelle le bénéfice de la chirurgie est plus modeste. D'autres facteurs sont associés à un plus grand bénéfice de l'EC, comme la présence d'une sténose intracrânienne modérée, l'absence de leucoaraïose et la présence d'une circulation collatérale (données de NASCET).

Dans la méta-analyse NASCET-ECST-VAC par sous-groupe, il a été mis en évidence trois facteurs associés à une augmentation significative du bénéfice de l'EC : un âge \geq 75 ans, le sexe masculin et une intervention chirurgicale précoce. Les patients randomisés dans les 15 jours suivant le dernier événement ischémique ont un bénéfice plus important que les patients randomisés plus tardivement : la réduction absolue du risque d'infarctus cérébral est de 18,5 % (IC 95 % : 12,1-24,9 %) pour les patients randomisés dans les 15 jours ; de 9,8 % (IC 95 % : 3,0-16,5 %) entre 2 et 4 semaines ; de 5,5 % (IC 95 % : 1,2-9,8 %) entre 4 et 12 semaines et de 0,8 % (IC 95 % : -5,2 %-6,8 %) après 12 semaines. Le nombre de patients à traiter pour éviter un infarctus cérébral est de 5 pour ceux randomisés dans les 15 jours, et de 125 après 12 semaines.

Le taux de complications de l'EC (AVC et mortalité à J30) avec une évaluation prospective et rigoureuse dans les études NASCET et ECST a été respectivement de 6,5 % et 7,5 %. La reproductibilité du bénéfice de la chirurgie carotidienne dans la vie réelle est étroitement corrélée à l'obtention d'un taux de complication chirurgicale acceptable. Dans l'étude NASCET, les chirurgiens pour participer à l'étude devaient justifier d'un taux de

complications chirurgicales < 6 %, et les patients avec comorbidités ou non stabilisés sur le plan neurologique étaient exclus.

Les essais ayant démontré un bénéfice de la chirurgie carotidienne ont été menés à une période où les stratégies de traitement médical différaient de celles actuellement recommandées, qui incluent des statines, un contrôle plus strict de la PA et d'autres traitements que l'aspirine. Il reste incertain si l'ampleur du bénéfice de la chirurgie comparée aux nouvelles stratégies de traitement médical est la même que celle mise en évidence dans les essais. Quoi qu'il en soit, le traitement médical incluant tous les aspects présentés dans cette recommandation est nécessaire chez tous les patients avec sténose athéroscléreuse de la carotide interne, y compris chez les patients opérés.

Il n'a pas été démontré de bénéfice des interventions chirurgicales d'anastomoses artérielles extra-intracrâniennes chez les patients avec occlusion de la carotide interne ou sténose de la carotide interne distale par rapport à la bifurcation. Un essai sur l'anastomose temporo-sylvienne chez des patients (372) avec occlusion de la carotide interne et altération hémodynamique est en cours aux États-Unis (COSS: Carotid Occlusion Surgery Study).

Données complémentaires

Trois travaux ont été analysés et retenus :

- Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(8):2086-94.
- Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005;36(1):27-31.
- Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006;44(3):480-7.

Les patients porteurs d'une sténose pseudo-occlusive (sténose sévère de la carotide interne avec collapsus majeur post-sténotique de la lumière artérielle et réseau collatéral: « near occlusion ») constituent une catégorie qui doit être individualisée. Ce sous-groupe a fait l'objet d'une analyse *post hoc* dans NASCET et ECST (Fox, 2005). Pour les 262 patients identifiés avec sténose sévère et collapsus, il n'a pas été montré dans l'analyse en intention de traiter de bénéfice significatif de l'EC pour réduire le risque absolu d'AVC homolatéral, avec un taux d'AVC homolatéral à trois ans de 15,1 % sous traitement médical *versus* 10,9 % dans le groupe EC (RRA 4,2 %, $p = 0,33$). Cependant, un tiers des patients dans le groupe traitement médical ont été traités par EC dans les trois ans, le taux d'AVC chez les patients restant sous traitement médical était de 18,3 %, correspondant à une RRA plus large de 7,4 % mais toujours non significative ($p = 0,13$). Les patients avec sténose pseudo-occlusive ont un moindre risque d'AVC sous traitement médical que les patients avec sténose 70-99 %, le bénéfice de l'EC dans cette catégorie n'a pas été démontré et reste incertain.

Dans la méta-analyse incluant les femmes de NASCET et ECST, il a été démontré une RRA d'infarctus cérébral homolatéral à cinq ans de 9,9 % (IC 95 % : 1,8-18,0) en cas de sténose 70-99 %, mais pas en cas de sténose 50-69 % (RRA -2,7 % ; IC 95 % : -8,8-3,5) (Rothwell, 2004). Dans une analyse *post hoc* réalisée sur les femmes porteuses d'une sténose 50-69 % dans NASCET, il n'a en effet pas été noté de bénéfice pour la majorité des patientes ; cependant chez 29 % des patientes porteuses de multiples facteurs de risque de récurrence d'AVC sous traitement médical (âge élevé, AVC hémisphérique et non rétinien, infarctus cérébral par opposition aux AIT, diabète, HTA sévère, antécédent d'IDM), il a été mis en évidence un bénéfice possible de l'EC, mais avec un large intervalle de confiance (RRA 8,9 % ; IC 95 % : -14,5 à 32,3) (Alamowitch, 2005).

Dans une étude rétrospective à partir d'une base de données prospective unicentrique de 1 046 patients opérés d'une sténose symptomatique carotidienne, une intervention précoce ≤ 4 semaines était associée à une augmentation du risque de décès et d'AVC périopératoire par rapport à une intervention plus tardive (5,1 % *versus* 1,6 %, $p = 0,002$) (Rockman, 2006). La différence était moins marquée pour les patients avec AIT (3,3 % *versus* 0,9 %, $p = 0,05$) que pour les patients avec infarctus cérébral (9,4 % *versus* 2,4 %, $p = 0,003$).

Synthèse et conclusions générales

L'endartériectomie carotidienne est recommandée chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral non invalidant récent (< 180 jours) avec sténose athéroscléreuse symptomatique homolatérale de la carotide interne 70-99 %, pour prévenir un infarctus cérébral homolatéral. Pour les patients avec sténose 50-69 %, l'endartériectomie carotidienne est envisagée en prenant en considération l'âge et le sexe du patient, et la topographie de l'accident ischémique cérébral. Les patients qui bénéficient de la chirurgie pour prévenir un infarctus cérébral homolatéral sont les hommes, les patients âgés de 75 ans et plus, et ceux avec symptômes hémisphériques. Le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne chez les patients porteurs d'une sténose pseudo-occlusive est incertain.

La chirurgie carotidienne doit être réalisée par un chirurgien expérimenté avec un taux de morbi-mortalité inférieur à 6 %. Elle ne s'adresse qu'à des patients sans comorbidités majeures (pas d'insuffisance viscérale, notamment cardiaque) et stables sur le plan neurologique.

Quand la chirurgie est indiquée, le geste chirurgical doit être réalisé de façon précoce. Le bénéfice d'une intervention précoce a été démontré chez des patients stables sur le plan neurologique avec infarctus cérébral mineur. Chez les patients avec infarctus de grande taille, le risque au décours de la chirurgie de syndrome d'hyperperfusion et de complications hémorragiques doit être considéré pour le choix de la date d'intervention.

Il n'existe pas d'indication chirurgicale chez les patients avec sténose de la carotide interne < 50 %, qui doivent être traités uniquement médicalement.

► **L'angioplastie carotidienne**

Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)

Les premiers résultats sur l'angioplastie (AGP) carotidienne avec ou sans mise en place d'une endoprothèse (stent) sont issus de séries de cas, plusieurs essais randomisés comparant les deux techniques ont maintenant été publiés (tableau 10).

L'essai randomisé, multicentrique WALLSTENT est un essai d'équivalence qui a comparé la chirurgie et l'AGP avec endoprothèse chez 219 patients porteurs d'une sténose symptomatique de la carotide interne 60-99 %. L'AGP était réalisée avec dispositif de protection. Le risque d'AVC et de décès à J30 de la procédure a été de 4,5 % pour l'EC et de 12,1 % pour l'AGP ($p = 0,049$). Le risque d'AVC, de mortalité de la procédure et de mortalité vasculaire à un an était de 12,1 % pour l'EC et de 3,6 % pour l'AGP ($p = 0,022$). L'essai a été arrêté avant l'inclusion des 700 patients prévus initialement en raison des mauvais résultats dans le groupe AGP.

L'essai randomisé multicentrique CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study) a comparé chez 504 patients porteurs d'une sténose de la carotide interne ≥ 70 % (méthode de carotide commune, 75 % NASCET), l'EC et l'AGP (endoprothèse dans 26 % des cas). Dans près de 90 % de cas, la sténose avait été symptomatique dans les six mois précédents l'inclusion. Le risque d'AVC et de décès à J30 de la procédure était identique pour l'EC (9,9 %) et l'AGP (10,0 %). Dans le groupe AGP, il a été observé moins de complications locales (atteinte des nerfs crâniens : 0 % *versus* 9 %, $p < 0,0001$). Dans le groupe AGP, il a été mis en évidence plus de resténose à un an (14 % *versus* 4 %, $p = 0,001$), sans différence sur le taux d'AVC homolatéral à trois ans. En conclusion, il n'y

avait pas de différence sur les AVC et la mortalité périprocédure entre l'EC et l'AGP, cependant le taux de complications dans le groupe chirurgical de CAVATAS était plus élevé que celui des essais NASCET et ECST en raison de l'inclusion de patients à plus haut risque (affection cardiaque ischémique : 36 % dans CAVATAS, 24 % dans ECST ; occlusion de la carotide interne controlatérale : 8 % dans CAVATAS, 3 % dans ECST et 4 % dans NASCET).

L'essai randomisé, multicentrique de non-infériorité SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) a comparé chez des patients avec sténoses symptomatiques ≥ 50 % ou asymptomatiques ≥ 80 %, à haut risque chirurgical, l'EC et l'AGP avec endoprothèse et dispositif de protection cérébrale (95 %). Sur les 747 patients entrés dans SAPPHIRE, uniquement 334 furent randomisés. L'étude fut arrêtée après deux ans en raison de difficultés d'inclusion. La sténose pouvait être de nature athéroscléreuse, mais également post-radique (25 %) ou par resténose post-EC (22 %). Dans le groupe AGP, il a été mis en évidence une réduction de l'incidence cumulée d'AVC, d'IDM et de décès à J30, et d'AVC homolatéral et de décès entre J31 et un an (critère de jugement principal) : 12,2 *versus* 20,1 % ($p = 0,004$ pour la non-infériorité). Le taux d'IDM, d'AVC et de décès à J30 de la procédure a été de 4,8 % pour l'AGP et de 9,8 % pour l'EC avec une différence portant surtout sur les IDM (2,6 % *versus* 7,3 %). Chez les patients avec sténoses symptomatiques, l'incidence cumulée d'AVC, d'IDM et de décès à J30 et d'AVC homolatéral et de décès entre J31 et un an était de 16,8 % pour l'AGP et de 16,5 % pour l'EC. En conclusion, SAPPHIRE a montré chez les patients à haut risque chirurgical la non-infériorité de l'AGP sur l'EC. Cependant la plupart des patients de l'étude étaient porteurs d'une sténose asymptomatique, seulement 30 % des patients avaient une sténose symptomatique ; de plus la moitié des sténoses répondaient à un contexte particulier (post-radique, resténose post-EC).

Données complémentaires

Trois études ont été retenues et analysées :

- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36(4):905-11.
- SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-47.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.

Dans la méta-analyse réalisée par la Cochrane publiée en 2005 portant sur cinq essais randomisés (1 269 patients), il a été noté un taux d'AVC et de décès à J30 de 6,3 % pour l'EC et de 8,1 % pour le traitement endovasculaire (OR 1,33 ; IC 95 % : 0,86-2,04) et moins de complications locales dans le groupe endovasculaire (paralysie des nerfs crâniens : 6,5 % *versus* 0 %, OR 0,13 ; IC 95 % : 0,06-0,25) (Coward, 2005). À un an, il n'est pas rapporté de différence sur les AVC et la mortalité (OR 1,01 ; IC 95 % : 0,71-1,44). Il a été observé une hétérogénéité entre les essais de cette méta-analyse, à la fois dans les techniques endovasculaires et chez les patients. En conclusion, il n'y avait pas de différence significative entre la chirurgie et l'AGP carotidienne concernant les risques majeurs, mais les intervalles de confiance étaient larges et ne permettaient pas d'exclure une différence en faveur d'un traitement.

L'essai randomisé, multicentrique, allemand, de non-infériorité, SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy), a comparé l'EC et l'AGP avec endoprothèse chez 1 183 patients, avec sténose athéroscléreuse symptomatique ≥ 50 % NASCET de la carotide interne, randomisés dans les 180 jours suivant un AIT ou un infarctus cérébral non

invalidant (Rankin ≤ 3) (SPACE, 2006). Un dispositif de protection cérébrale a été utilisé dans 27 % des cas, la décision était laissée à l'opérateur. La borne de non-infériorité a été définie à moins de 2,5 % avec un calcul du taux d'événements à 5 %. Pour le critère de jugement principal décès et AVC à J30 de la procédure, il n'a pas été noté de différence entre l'AGP-stent (6,84 %) et l'EC (6,34 %), avec une différence absolue de 0,51 % entre les deux groupes (IC 95 % : -1,89-2,91). La valeur du p pour la non-infériorité n'était pas significative ($p = 0,09$; OR 1,09 ; IC 95 % : 0,69-1,72). Le recrutement a été arrêté après une analyse intermédiaire en raison de l'absence de financement pour inclure le nombre initial de patients prévus pour montrer une non-infériorité, qui était de 1 900. En conclusion, SPACE n'a pas démontré la non-infériorité de l'AGP avec endoprothèse comparée à l'EC pour le taux de complications décès et AVC à J30 périprocédure.

L'essai randomisé multicentrique français de non-infériorité EVA-3S (Endarterectomy Versus Stenting in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis) a comparé l'EC et l'AGP avec endoprothèse chez 527 patients avec sténoses athéroscléreuses symptomatiques de la carotide interne 60-99 %. Dans cet essai de non-infériorité, la borne était à 2 %. Les patients avaient un AIT ou un infarctus cérébral non invalidant (Rankin < 3) dans les 120 jours précédant l'inclusion. Sur les 527 patients, 259 ont été traités par EC et 261 par AGP-stent. Après une analyse intermédiaire, une protection cérébrale a été recommandée (91,9 % des cas). Le taux de AVC-mortalité à J30 de la procédure (critère de jugement primaire) a été de 3,9 % pour l'EC et de 9,6 % pour le traitement endovasculaire (RR : 2,5 ; IC 95 % : 1,2-5,1) ; le taux de complications dans le bras endovasculaire ne différait pas en fonction du degré d'expérience de l'opérateur. À six mois, le taux d'AVC et de décès était de 6,1 % pour l'EC et de 11,7 % pour l'AGP ($p = 0,002$). Une atteinte des nerfs crâniens a été observée plus fréquemment dans le groupe EC (1,1 % *versus* 7,7 %, $p < 0,001$). L'étude EVA-3S a été arrêtée après l'inclusion de 527 patients pour raisons de tolérance et de futilité. En conclusion, dans EVA-3S, le taux de décès et d'AVC à un et six mois était plus bas avec l'EC qu'avec le traitement endovasculaire.

Deux autres larges études randomisées comparant l'EC et le traitement endovasculaire chez des patients avec sténoses symptomatiques de la carotide interne sont en cours : CREST (Carotid revascularization with Endarterectomy or Stent Trial) aux États-Unis et ICCS-CAVATAS 2 (International Carotid Stenting Study) en Europe.

Synthèse et conclusions générales

Comparé à la chirurgie carotidienne, le traitement endovasculaire des sténoses athéroscléreuses de la carotide interne reste un traitement incertain en termes d'efficacité pour la prévention des AVC et de tolérance quant aux taux d'AVC et de mortalité post-procédure ; la balance penche en faveur de l'angioplastie pour les complications mineures (paralysie des nerfs crâniens).

La chirurgie carotidienne reste le traitement de référence quand l'indication d'une intervention est posée chez un patient porteur d'une sténose athéroscléreuse de la carotide interne.

L'angioplastie carotidienne peut être proposée aux patients porteurs d'une sténose symptomatique athéroscléreuse de la carotide interne associée à un haut risque de récurrence sous traitement médical en cas de comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie carotidienne ou de sténose haute non accessible à la chirurgie. D'autres contextes, comme les sténoses post-radiques ou les resténoses après EC, peuvent également constituer des indications à une angioplastie carotidienne.

Tableau 10. Principaux essais randomisés comparant le traitement endovasculaire à la chirurgie carotidienne et résultats sur le taux de décès et d'AVC à J30

	Type d'étude	Traitement endovasculaire	Patients	Résultats : EC vs AGP AVC-décès J30	Résultats : EC vs AGP Nerfs crâniens	Résultats : EC vs AGP Autres critères
WALLSTENT (Alberts, 2001)	Randomisée Équivalence	Angioplastie avec endoprothèse Aspirine + ticlopidine	219 patients Sténose symptomatique 60-99 %	4,5 % vs 12,1 %		
CAVATAS (CAVATAS, 2001)	Randomisée	Angioplastie + 26 % endoprothèse Pas de protection cérébrale Aspirine ou autre antiagrégant	504 patients Sténose > 70 % ; méthode carotide commune (\cong 75 % NASCET) (90 % de sténoses symptomatiques)	9,9 % vs 10,0 %	8,7 % vs 0,0 %	Décès et AVC invalidant à 3 ans : 14,2 % vs 14,3 %
SAPPHIRE (Yadav, 2004)	Randomisée Non-infériorité	Angioplastie avec endoprothèse Protection cérébrale (95 %) Aspirine + clopidogrel	334 patients à haut risque chirurgical Sténose asymptomatique \geq 80 % ou symptomatique \geq 60 % (30 % de sténoses symptomatiques)		4,3 % vs 0,0 %	AVC-IDM-décès à J30 : 9,8 % vs 4,8 % (IDM: 7,3 % vs 2,6 %) AVC-IDM-décès à J30 + AVC homolatéral Décès J31-1 an : 12,2 % vs 20 %
SPACE (SPACE, 2006)	Randomisée Non-infériorité	Angioplastie avec endoprothèse Protection cérébrale (27 %) Aspirine + clopidogrel	1 183 patients Sténose symptomatique \geq 50 %	6,3 % vs 6,8 %		
EVA-3S (Mas, 2006)	Randomisée Non-infériorité	Angioplastie avec endoprothèse Protection cérébrale (92 %) Aspirine + clopidogrel ou ticlopidine	527 patients Sténose symptomatique 50-99 %	3,9 % vs 9,6 %	7,7 % vs 1,1 %	AVC-décès à 6 mois : 6,1 % vs 11,7 %

Recommandations

Un antiagrégant plaquettaire est recommandé quel que soit le degré de la sténose (grade A).

L'endartériectomie carotidienne est recommandée chez les patients avec un infarctus cérébral non invalidant ou un AIT, de moins de six mois, avec une sténose athéroscléreuse symptomatique de la carotide interne comprise entre 70 et 99 % (critères NASCET) (grade A).

Pour les patients avec une sténose carotidienne comprise entre 50 et 69 %, l'endartériectomie carotidienne peut être recommandée en prenant en considération certaines caractéristiques du patient et de l'accident ischémique cérébral (grade A). Le bénéfice est plus important chez les hommes, chez les patients âgés de 75 ans et plus, et, en cas d'AIT, chez les patients avec symptômes hémisphériques (grade B).

Le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne est incertain en cas de sténose pseudo-occlusive avec collapsus de la carotide interne (grade C).

Il n'existe pas d'indication chirurgicale chez les patients avec sténose de la carotide interne < 50 % (grade A).

La chirurgie carotidienne doit être réalisée par un chirurgien expérimenté avec un taux de morbi-mortalité inférieur à 6 %. Elle ne s'adresse qu'à des patients sans comorbidité majeure et stables sur le plan neurologique.

Le bénéfice de l'endartériectomie est d'autant plus important que le geste est réalisé précocement (grade B).

L'angioplastie carotidienne avec stent ne peut être proposée qu'en consultation pluridisciplinaire aux patients à haut risque de récurrence sous traitement médical et en cas de comorbidité majeure contre-indiquant la chirurgie carotidienne ou de sténose haute non accessible à la chirurgie (grade C). D'autres contextes, comme les sténoses post-radiales ou les resténoses après endartériectomie carotidienne, peuvent également constituer des indications à une angioplastie carotidienne avec stent (grade C).

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, nous avons consulté directement les articles originaux suivants pour développer certains points de l'argumentaire

- Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.
- Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy [abstract]. *Stroke* 2001;32:325.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361(9352):107-16.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy TC. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363(9413):915-24.

- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, *et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-501.

- **Données complémentaires**

Six travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données. Les travaux suivants ont été retenus et analysés :

- Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005;36(1):27-31.
- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36(4):905-11.
- Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(8):2086-94.
- Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.
- Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006;44(3):480-7.
- SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-47.

4.2.2 Sténose athéroscléreuse de l'artère vertébrale extracrânienne

► **Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)**

L'angioplastie avec ou sans endoprothèse n'a été rapportée pour les sténoses des artères vertébrales extracrâniennes qu'à travers des séries rétrospectives de cas. Le taux de succès angiographique rapporté y est bon, mais nous ne disposons pas de données sur le suivi à long terme ou d'essais randomisés.

► **Données complémentaires**

- Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt 1):9-18.
- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 2.
- Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, *et al.* Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007;38(5):1526-30.

Il n'existe pas d'essai thérapeutique ou d'étude prospective ayant évalué les différentes techniques de chirurgie des sténoses de l'artère vertébrale (techniques de reconstruction avec réimplantation, transposition ou endartériectomie) *versus* un traitement médical. Les données sont issues d'études rétrospectives incluant des patients pour lesquels il est souvent difficile de savoir si la sténose a été symptomatique ou pas (utilisation du terme d'insuffisance vertébro-basilaire, dont les contours sont mal définis). Dans une série unicentrique rétrospective américaine de 2000 portant sur 369 patients, le taux de mortalité et d'AVC postopératoire était de 5,1 % pour ceux traités avant 1991 et de 1,9 % pour ceux après 1991, date d'implantation d'une procédure de prise en charge de ces patients.

En raison des difficultés techniques d'accès à l'artère vertébrale, le traitement interventionnel proposé pour les sténoses de l'artère vertébrale est plus souvent endovasculaire que chirurgical.

Dans la méta-analyse de la Cochrane, un seul essai thérapeutique randomisé, incluant des patients avec sténoses de l'artère vertébrale symptomatique ou asymptomatique, comparant l'angioplastie avec traitement médical au traitement médical a été identifié (CAVATAS) (Coward, 2007), il a compris 16 patients, 8 dans chaque groupe. Aucun décès ni AVC périprocédure ne sont survenus chez les patients traités par AGP, ni aucun AVC après 4,5 ans de suivi dans les deux groupes.

Recommandations

Le traitement antithrombotique repose sur les antiagrégants plaquettaires.

Un traitement endovasculaire ou chirurgical, après concertation pluridisciplinaire, peut être considéré chez les patients présentant des récurrences d'infarctus cérébral ou d'AIT imputables à une sténose sévère de l'artère vertébrale malgré un traitement médical maximal.

Bibliographie

- **Recommandation source**

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

- **Données complémentaires**

Trois travaux complémentaires ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données :

- Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt 1):9-18.
- Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 2.
- Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, *et al.* Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007;38(5):1526-30.

4.2.3 Sténose athéroscléreuse intracrânienne

► Risque d'AVC associé aux sténoses intracrâniennes symptomatiques

Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)

Plusieurs études prospectives ont montré que les patients avec sténose athéroscléreuse intracrânienne symptomatique sont exposés à un risque élevé de récurrence d'AVC. Dans un essai thérapeutique randomisé comparant un traitement chirurgical par anastomose temporo-sylvienne à un traitement médical par aspirine (EC/IC Bypass Study), 352 patients porteurs d'une sténose ou d'une occlusion de l'artère sylvienne ont été randomisés. Pour les 164 patients traités médicalement et suivis en moyenne 42 mois, le taux annuel d'AVC était de 9,5 %, et d'AVC homolatéral de 7,8 % (Bogousslavsky, 1986). Dans une étude rétrospective portant sur 52 patients, il a été observé chez les patients avec sténose intracrânienne symptomatique, récidivant sous traitement antithrombotique, un taux élevé d'AIT et d'AVC atteignant près de 50 % (Thijs, 2000).

Données complémentaires

Trois travaux ont été retenus et analysés :

- Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, Prager R, Hennerici M. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005;65(6):859-64.
- Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.
- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113(4):555-63.

Dans une étude allemande unicentrique, prospective, de 46 patients avec sténose intracrânienne symptomatique, le taux d'AVC homolatéral à la sténose était de 9,1 % par an avec un suivi moyen 30,7 mois (Kern, 2005). Dans l'étude prospective française multicentrique GESICA (Groupe d'étude des sténoses intracrâniennes athéromateuses symptomatiques), 102 patients avec sténose ($\geq 50\%$) intracrânienne, symptomatique dans les six mois ont été suivis en moyenne 23,4 mois. Pour 13,4 % des patients, il a été observé un infarctus cérébral dans le territoire de l'artère sténosée et pour 24,5 % un AIT ; l'événement cérébro-vasculaire survenait le plus souvent dans les premiers mois suivant l'inclusion. Les patients avec sténose hémodynamique étaient particulièrement exposés à un risque d'AVC (Mazighi, 2006).

Dans l'essai thérapeutique WASID (QS), chez les 569 patients avec sténose intracrânienne symptomatique, l'analyse multivariée a identifié, comme facteur de risque d'AVC : une sténose $\geq 70\%$ (HR 2,03 ; IC 95 % : 1,29-3,22), des symptômes récents (délai inclusion-événement qualifiant ≤ 17 jours ; HR 1,69 ; IC 95 % : 1,06-2,72) et le sexe féminin de façon limite (HR 1,59 ; IC 95 % : 1,00-2,55) (Kasner, 2006).

Synthèse et conclusions générales

Le risque annuel d'AVC dans son territoire d'une sténose intracrânienne symptomatique est de l'ordre de 8 à 9 % par an chez les patients traités médicalement, il est d'autant plus élevé dans la période qui suit l'AVC initial et que la sténose est sévère.

► Traitement médical

Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)

L'essai randomisé, multicentrique, double aveugle WASID (Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) a comparé la warfarine avec INR entre 2 et 3 (en moyenne 2,5) et l'aspirine (1 300 mg/jour) chez 569 patients avec sténose intracrânienne $\geq 50\%$ documentée par angiographie, symptomatique dans les 90 jours (en moyenne 17 jours avant). L'essai a été arrêté en raison d'un excès d'hémorragie et de mortalité et de l'absence de bénéfice pour les patients traités par antivitamines K par rapport à l'aspirine (Chimowitz, 2005). Après un suivi moyen de 1,8 ans, il a été observé sous warfarine un excès de décès (4,3 % *versus* 9,7 % ; HR 0,46 ; IC 95 % : 0,23-0,90), d'hémorragies majeures (3,2 % *versus* 8,3 % ; HR 0,39 ; IC 95 % : 0,18-0,84), d'IDM et de décès subit (2,9 % *versus* 7,3 % ; HR 0,40 ; IC 95 % : 0,18-0,91). Sur le critère de jugement principal, AVC ischémique ou hémorragique et mortalité non vasculaire, il n'y avait pas de différence entre les deux traitements, environ 22 % dans les deux bras (HR 1,04 ; IC 95 % : 0,73-1,48).

Données complémentaires

- Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, *et al.* Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006;67(7):1275-8.

Dans l'analyse *post hoc* de WASID, il n'a pas été identifié de sous-groupe pouvant bénéficier des anticoagulants par rapport aux antiagrégants pour prévenir un infarctus cérébral dans le territoire

de l'artère sténosée. Cela était vrai également pour le degré de sévérité de la sténose. Il existait une tendance mais non significative pour les patients inclus avec un événement qualifiant récent inférieur à 17 jours (HR : 1,55 ; IC 95 %: 0,98-2,44).

Synthèse et conclusions générales

Le rapport efficacité-tolérance du traitement antiagrégant par aspirine est meilleur que celui du traitement anticoagulant en cas de sténose intracrânienne symptomatique, il est par conséquent recommandé. Cependant le taux de récurrence sous aspirine est important ; cela rend d'autant plus impératif les autres stratégies de prise en charge de la maladie athéroscléreuse (contrôle des facteurs de risque, statines). Les autres traitements antiagrégants n'ont pas été évalués dans cette indication.

► **Traitement interventionnel**

Argumentaire et conclusions de la recommandation source AHA/ASA (AHA, 2006)

Compte tenu du taux de récurrence élevé sous traitement médical, un traitement restaurant rapidement le débit sanguin cérébral par angioplastie avec ou sans endoprothèse paraît une option thérapeutique intéressante. Un certain nombre de séries rapportant l'expérience d'un centre pour des patients avec le plus souvent sténose hémodynamique, symptomatique malgré le traitement médical, ont été publiées avec des succès angiographiques. Cependant, il manque des données sur le suivi à long terme.

Il n'est pas clair que la mise en place d'une endoprothèse apporte un bénéfice au traitement par AGP. Dans l'étude d'observation multicentrique prospective SSYLVA, 61 patients avec sténose intracrânienne (70,5 %) ou de la vertébrale extracrânienne (29,5 %) symptomatique ≥ 50 % ont été traités par AGP et endoprothèse (taux de succès de mise en place de 95 %). À J30 de la procédure, le taux d'AVC était de 6,6 % sans décès et, entre J30 et un an, de 7,5 %. Le taux de resténose pour les artères intracrâniennes était de 32,4 %.

Données complémentaires

Une étude a été retenue et analysée :

- Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, *et al.* Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):1016-20.

Dans cette étude unicentrique rétrospective d'observation, comprenant le plus large nombre de jusqu'alors rapporté, 120 patients avec sténose intracrânienne symptomatique ≥ 50 % ont été traités par AGP, associée à une endoprothèse dans 12,9 % des cas. Le taux d'AVC et de décès à J30 était de 5,6 %. Après un suivi de 42,3 mois, le taux d'AVC homolatéral incluant les complications périprocédures était de 3,2 % par an. Dans 12,1 % un second geste d'AGP a été réalisé.

Synthèse et conclusions générales

Les données sur le traitement endovasculaire des sténoses intracrâniennes symptomatiques sont encore insuffisantes sur plusieurs aspects : la technique sans ou avec endoprothèse, le taux de complication de la procédure et l'efficacité à long terme pour la prévention des AVC.

Recommandations

Après un infarctus cérébral ou un AIT imputable à une sténose intracrânienne, le traitement antithrombotique recommandé repose sur les antiagrégants plaquettaires. Les anticoagulants ne sont pas indiqués (grade B).

Un traitement endovasculaire, après concertation pluridisciplinaire, peut être considéré chez les patients présentant des récurrences d'AIT ou d'infarctus cérébral imputables à une sténose intracrânienne sévère malgré un traitement médical maximal.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, nous avons consulté directement les articles originaux suivants pour développer certains points de l'argumentaire :

- Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986;17(6):1112-20.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-16.
- SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004;35(6):1388-92.
- Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55(4):490-7.

• Données complémentaires

Cinq travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113(4):555-63.
- Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, *et al.* Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006;67(7):1275-8.
- Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, Prager R, Hennerici M. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005;65(6):859-64.
- Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, *et al.* Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):1016-20.
- Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.

4.2.4 Athérosclérose de la crosse de l'aorte

Cette question n'est pas abordée dans la recommandation de l'AHA/ASA.

L'athérosclérose de la crosse de l'aorte, surtout quand la plaque est ≥ 4 mm, constitue un facteur de risque important d'infarctus cérébral et de récurrence (Macleod, 2004) (Kronzon, 2006). Dans l'étude cas-témoin multicentrique prospective French Study of Aortic Plaques in Stroke, portant sur 331 patients avec infarctus cérébral suivi deux ans, les patients avec athérosclérose de la crosse de l'aorte ≥ 4 mm avaient un risque de récurrence d'infarctus cérébral de 16 % à deux ans et un risque d'événement vasculaire de 36 % à deux ans sous aspirine (The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group, 1996). La présence d'une athérosclérose de la crosse de l'aorte ≥ 4 mm était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus cérébral indépendamment de la présence d'une sténose carotide, d'une fibrillation auriculaire ou d'une AOMI avec un RR à 3,8 (IC 95 % : 1,8-7,8).

Compte tenu de l'absence d'essais randomisés, il n'existe pas de consensus sur les stratégies de prévention chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral et athérosclérose de la crosse de l'aorte. Dans les études d'observation, il existe un taux élevé de récurrence sous aspirine. Dans deux

petites études d'observation prospectives, il a été noté moins d'événements vasculaires sous anticoagulants chez les patients avec éléments mobiles. Dans la première étude, comprenant 31 patients suivis environ dix mois, le taux d'événements vasculaires était respectivement de 45 % et de 5 % chez les patients sans et avec warfarine ($p = 0,006$) (Dressler, 1998). Dans la seconde étude, portant sur 34 patients avec un suivi de 22 mois, il existait un risque d'événements vasculaires significativement plus élevé chez les patients sous aspirine que chez ceux sous anticoagulants (73,3 % *versus* 10,5 % ; RR : 7,1 ; IC 95 % : 1,2-19) (Ferrari, 1999). La bithérapie aspirine-clopidogrel, qui a montré un bénéfice chez les patients avec syndrome coronarien aigu (étude CURE) mais pas chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral, n'a jamais été évaluée dans ce contexte étiologique. Dans une série non randomisée rétrospective portant sur 519 patients, il est suggéré une diminution du risque des événements emboliques sous statines chez les patients avec athérome sévère de la crosse l'aorte (OR : 0,3 ; IC 95 % : 0,2-0,6) (Tunick, 2002).

La question sur la nature du traitement antithrombotique est en cours d'évaluation, dans l'essai thérapeutique randomisé multicentrique ouvert ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard), qui compare l'association aspirine-clopidogrel aux anticoagulants oraux (INR 2-3) dans la prévention des événements vasculaires (AVC, IDM, embolie périphérique et décès vasculaire), chez les patients avec accident ischémique cérébral ou embolie périphérique et athérosclérose de la crosse de l'aorte ≥ 4 mm.

Recommandations

Après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une athérosclérose ≥ 4 mm d'épaisseur de la crosse de l'aorte, le traitement recommandé, dans l'attente des résultats des études spécifiques, repose sur les antiagrégants plaquettaires.

En cas d'athérosclérose sévère avec élément mobile et/ou thrombus, un traitement anticoagulant de plusieurs semaines peut être envisagé.

Bibliographie

- Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):134-8.
- 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 anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1317-22.
- Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114(1):63-75.
- Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004;3(7):408-14.
- The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334(19):1216-21.
- Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, *et al.* Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1320-5.

4.3 Aspects spécifiques des infarctus cérébraux ou AIT liés à la maladie des petites artères

Cette question n'est pas abordée dans la recommandation de l'AHA/ASA.

Il n'existe pas d'essai randomisé ayant évalué spécifiquement la prévention vasculaire chez les patients avec AIT ou infarctus cérébral en rapport avec une maladie des petites artères

cérébrales². Ces patients sont largement représentés dans les essais de prévention portant sur la prise en charge des facteurs de risque et les traitements antithrombotiques, présentés dans cet argumentaire. Les analyses par sous-groupes étiologiques n'ont pas montré de différence entre les patients avec maladie des petites artères cérébrales et les autres patients.

Un essai randomisé est en cours aux États-Unis, SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes), avec un objectif d'inclusion de 2 500 patients ; il agit d'un essai avec un plan multifactoriel : comparaison de l'aspirine au clopidogrel et comparaison de deux objectifs de contrôle de la PA systolique (< 130 mmHg *versus* 130-149 mmHg).

Le groupe de travail considère que les données sont insuffisantes pour établir des recommandations.

4.4 Infarctus cérébral cryptogénique du sujet jeune

Les AIT et infarctus cérébraux du sujet jeune sont plus souvent de cause inconnue que chez les sujets plus âgés. Plusieurs études ont évalué le risque d'événement vasculaire chez ces patients. Une étude prospective multicentrique a évalué le risque vasculaire chez 333 infarctus cérébraux ou AIT, chez des patients hospitalisés en neurologie, âgés de 18 à 45 ans, suivis pendant huit ans (Marini, 1999). Sur l'ensemble du suivi, le risque de nouvel AVC est de 3,3 %, celui d'IDM de 2,5 % et celui de décès de 7,8 %, dont la moitié d'origine vasculaire. En analyse multivariée, un âge > 35 ans, le sexe masculin, l'infarctus cérébral comme événement qualifiant et une cardiopathie sous-jacente sont prédictifs d'un nouvel événement vasculaire. Un groupe hétérogène de 144 infarctus et AIT regroupant les causes rares d'infarctus cérébral et ceux sans cause identifiée a un risque annuel particulièrement faible d'événements : 0,29 % (IC 95 % : 0,01-0,57) d'AVC et 0,26 % (IC 95 % : 0-0,57) de décès.

Dans une étude prospective de 287 infarctus cérébraux, chez des sujets âgés de 15 à 45 ans suivis pendant trois ans, le taux de récurrence d'AVC est de 1,4 % à un an et de 1 % les deux années suivantes ; le taux d'IDM est de 0,2 % ; le taux de décès est de 4,5 % à un an puis de 1,6 % par an (Leys, 2002). Dans cette étude, 50 % des infarctus sont restés inexplicables malgré un bilan étiologique exhaustif.

Dans une étude rétrospective de 232 infarctus cérébraux, chez des patients âgés de 15 à 49 ans, le taux d'événements vasculaires (AVC ou IDM) est de 12,5 % après un suivi moyen de six ans (Naess, 2005). Les patients ayant présenté un nouvel événement vasculaire sont plus souvent des hommes ($p = 0,028$) et sont en moyenne plus âgés de 3 ans (44 *versus* 41 ans) ($p = 0,004$). Le diabète, le tabagisme, l'antécédent d'IDM, de claudication intermittente ou d'angor sont significativement plus fréquents en cas de récurrence. Un score comptabilisant ces facteurs de risque, plus l'HTA et l'hypercholestérolémie, est proposé par les auteurs. En l'absence de tout facteur de risque, le risque de récurrence est de 2,1 % à six ans alors qu'il atteint 19 % en présence d'au moins deux facteurs de risque. Cette étude confirme le risque très faible d'événement vasculaire des patients dépourvus de tout facteur de risque. Elle reste limitée par sa nature rétrospective, l'absence de données sur les causes de décès (6,7 % des patients) et la définition floue de certains facteurs de risque.

En conclusion, bien que la définition du sujet jeune varie selon les études réalisées (moins de 40, 45 ou 50 ans), celles-ci montrent que le risque de nouvel événement vasculaire est faible en cas d'infarctus cryptogénique, en particulier chez la femme, chez les sujets les plus jeunes (< 35 ans)

2. Pour cette question ne sont traités dans les infarctus lacunaires (infarctus profonds < 15 mm de diamètre) que ceux liés à une maladie des petites artères cérébrales. Pour les infarctus en rapport avec une autre cause (athérosclérose ou maladie cardio-embolique), le traitement qui s'applique est celui de la maladie causale, présenté dans d'autres sections de cet argumentaire.

et en l'absence de tout facteur de risque. Le groupe de travail considère que ces données sont toutefois insuffisantes pour établir une recommandation spécifique sur la durée du traitement antithrombotique.

Le groupe de travail considère que les données sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Bibliographie

- Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, *et al.* Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
- Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke* 1999;30(11):2320-5.
- Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication? *Neurology* 2005;65(4):609-11.

5 Causes particulières

Parmi les nombreuses affections hématologiques pouvant être associées à un infarctus cérébral ou un AIT, le groupe de travail a retenu celles qui figurent dans la recommandation source.

5.1 Coagulopathie

5.1.1 Thrombophilie héréditaire

La recommandation source retenue est celle de l'AHA/ASA (AHA, 2006).

Les thrombophilies héréditaires (déficit en protéine C, protéine S, antithrombine III, facteur V de Leyden et résistance à la protéine C activée, mutation G20210A de la prothrombine) sont très rarement impliqués dans les AVC chez l'adulte, mais pourraient jouer un plus grand rôle dans ceux de l'enfant. Dans les AVC de l'adulte, le facteur V et la mutation de la prothrombine sont impliqués dans les thromboses veineuses cérébrales, mais sont très rarement mis en évidence comme facteur causal dans les AIT ou les infarctus cérébraux.

Les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires. Dans une petite étude cas-témoins de 49 patients, il existait une association entre mutation de la prothrombine, mais pas avec le facteur V, et risque d'infarctus cérébral sans cause chez des patients < 50 ans (OR 3,75 ; IC 95 % : 1,05-13,34). Deux autres études cas-témoins chez des patients < 50 ans, portant sur 132 et 100 patients, n'ont retrouvé aucune association entre les infarctus cérébraux, le facteur V, la mutation de la prothrombine et la mutation C677T du gène de la MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase). Dans une étude cas-témoins, il a été mis en évidence une plus haute prévalence des facteurs prothrombotiques génétiques impliqués dans les thromboses veineuses, chez 125 patients < 45 ans avec FOP et AVC, ce qui pourrait favoriser ainsi une embolie paradoxale.

Deux méta-analyses ont étudié les mutations prothrombotiques les plus fréquentes (facteur V, PT G20210A facteur II, MTHFR). Une première méta-analyse, portant sur 120 études cas-témoins portant sur près de 18 000 patients caucasiens avec accident ischémique cérébral, a trouvé une association significative mais mineure avec chacune des trois anomalies (OR entre 1,33 et 1,44). Dans la seconde méta-analyse, incluant des patients avec événement thrombotique artériel (IDM, infarctus cérébral, AOMI), il existait une association modeste avec la mutation du facteur II (OR : 1,32) et du MTHFR (OR : 1,2), surtout chez les patients < 55 ans. Une autre méta-analyse a montré un lien faible (OR : 1,26 ; IC 95 % : 1,14-1,40) entre la mutation MTHFR homozygote (associée à une hyperhomocystéinémie) et le risque d'AVC.

En conclusion, il existe probablement chez les patients jeunes une association faible entre ces variants génétiques prothrombotiques et les accidents ischémiques cérébraux mais de façon

inconstante ; le lien est encore plus controversé dans les populations plus âgées avec facteurs de risque vasculaire et autres mécanismes causals.

De nombreuses questions existent sur le mécanisme à l'origine de l'AVC dans le contexte d'une thrombophilie héréditaire, notamment le rôle des thromboses veineuses profondes avec embolie paradoxale.

Il n'existe pas d'essai permettant de connaître la stratégie optimale de prévention vasculaire après un AIT ou un infarctus cérébral survenant dans un contexte de thrombophilie héréditaire.

Recommandation

Les infarctus cérébraux ou AIT sont très rarement imputables à une thrombophilie héréditaire. Le choix du traitement (antiagrégant ou anticoagulant) et sa durée dépendront du contexte clinique et hématologique.

5.1.2 Syndrome des antiphospholipides

La rédaction de ce chapitre, basée sur l'argumentaire et les conclusions de la recommandation source (AHA, 2006), a été remaniée en considérant le consensus international de classification pour le syndrome des antiphospholipides proposé en 2006 (Miyakis, 2006).

La prévalence des anticorps antiphospholipides (APL) est comprise entre 1 et 6,5 % dans la population générale avec une plus grande fréquence chez les patients âgés et lupiques.

Le syndrome des antiphospholipides est rare, il associe à des accidents occlusifs artériels et veineux dans de multiples organes, des fausses couches, un livedo reticularis et la positivité des APL à titre élevé à deux reprises à 12 semaines d'intervalle (anticoagulant lupique, anticardiolipine ou anti β 2Gp1) (Miyakis, 2006).

Chez les patients avec infarctus cérébral ou AIT et syndrome des antiphospholipides, un traitement anticoagulant oral avec une cible d'INR de 2 à 3 est indiqué pour prévenir la survenue d'événements thrombotiques récidivants. La question sur le niveau d'INR est abordée dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, portant sur 114 patients avec accident thrombotique veineux ou artériel de moins de six mois (76 % veineux et 32 % thromboemboliques) et APL (anticoagulant lupique ou IgG anticardiolipine positifs à deux reprises à trois mois d'intervalle). Il n'a pas été montré d'efficacité supérieure d'un traitement anticoagulant avec haut niveau d'anticoagulation (INR 3,1-4,0) par rapport à un traitement conventionnel (INR 2,0-3,0) pour prévenir une récurrence d'événement thrombotique (Crowther, 2003).

Dans plusieurs études cas-témoins, il a été observé une association fréquente entre APL et AVC, surtout chez les sujets jeunes de moins de 50 ans. Dans l'étude APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) (APASS, 2004), 9,3 % des patients avec infarctus cérébral et 4,3 % des témoins étaient positifs pour les anticardiolipines. Dans de multiples études, un taux élevé de récurrence a été constaté chez les sujets jeunes avec APL ; chez les sujets âgés, les résultats sont conflictuels.

L'APASS/WARSS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Substudy) est une sous-étude de cohorte prospective constituée des 1 770 patients ayant eu un dosage des APL dans l'essai randomisé WARSS (QS) qui comparait l'aspirine et les antivitamines K chez 2 206 patients avec infarctus cérébral (< 30 jours) d'origine non cardiaque. Des APL (IgG, IgM ou IgA anticardiolipines et/ou anticoagulant lupique) ont été détectés chez 40,7 % des patients avec infarctus cérébral (âge moyen 63 ans, n = 720) mais n'avaient pas d'effet sur le risque de récurrence d'AVC (11,3 % pour les APL+ et 10,7 % pour les APL-), que les patients soient traités par aspirine ou antivitamines K. Le taux d'événements à deux ans (mort, AIT, infarctus cérébral, IDM, thrombose veineuse et embolie pulmonaire, autres événements thrombotiques) était de 22,2 % chez les patients APL+ et de 21,8 % chez les patients sans APL. Les patients avec anticoagulant lupique et anticardiolipine tendaient à avoir un taux d'événements thrombotiques plus élevés que les patients négatifs pour

ces deux anticorps mais de façon non significative (31,7 % *versus* 24,0 % ; RR : 1,36 ; IC 95 % : 0,97-1,92).

Dans l'étude APASS/WARSS, les patients étaient traités par warfarine (INR 1,4-2,8) ou aspirine (325 mg/jour). Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de décès ou d'événements thrombo-occlusifs artériels ou veineux, que les patients soient traités par warfarine (APL+ : 26,2 % *versus* APL- : 26,2 % ; RR 0,99 ; IC 95 % : 0,75-1,31) ou par aspirine (APL+ : 22,2 % *versus* APL- : 21,8 % ; RR 0,94 ; IC 95 % : 0,70-1,28). Il n'y avait pas d'interaction entre le traitement et la présence d'APL (p = 0,91)

Recommandations

En cas d'infarctus cérébral ou d'AIT s'inscrivant dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (thromboses veineuses ou artérielles dans de multiples organes, fausses couches, livedo reticularis, anticorps antiphospholipides positifs à deux reprises à 12 semaines d'intervalle), un traitement par anticoagulant oral avec une cible d'INR entre 2 et 3 est recommandé (grade B).

En cas de détection sur un dosage d'anticorps antiphospholipides associée à un AIT ou un infarctus cérébral, il n'existe pas de bénéfice d'un traitement anticoagulant par rapport à un traitement par aspirine (grade B), il est donc recommandé de traiter les patients par antiagrégants plaquettaires.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de cette recommandation, nous avons consulté directement les articles originaux suivants pour développer certains points de l'argumentaire :

- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, *et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.
- The APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama* 2004;291(5):576-84.

• Données complémentaires

Un travail a été identifié lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.

5.2 Drépanocytose

La rédaction de ce chapitre, basée sur l'argumentaire et les conclusions de la recommandation source (AHA, 2006), a été remaniée en considérant les données complémentaires et notamment les recommandations de la HAS, *Prise charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent*, (HAS, 2005).

Les AVC concernent entre 25 et 30 % des patients drépanocytaires homozygotes SS, ils sont moins fréquents avec ses variants (hétérozygote composite SC) et absents chez les hétérozygotes SA. Ils peuvent être de nature ischémique ou hémorragique. Chez l'adulte, contrairement à ce qui est observé chez l'enfant, les AVC sont plus souvent de nature hémorragique (Ohene-Frempong, 1998 ; Switzer, 2006).

Les AVC sont en rapport le plus souvent avec une artériopathie sténosante des artères cérébrales de gros calibre, de nature fibreuse, dont le *substratum* est probablement une atteinte de l'endothélium vasculaire par l'adhésion des érythrocytes anormaux. Il convient néanmoins chez l'adulte drépanocytaire présentant un AVC de s'assurer de l'absence d'autres causes.

Les études de prévention des AVC chez le patient drépanocytaire sont des données de prévention primaire qui concernent les enfants ; dans un essai randomisé basé sur la stratification du risque sur les anomalies observées au Doppler transcrânien, il a été montré que les transfusions chroniques réduisaient le risque d'AVC chez les enfants à risque (réduction absolue de 9 % et relative de 92 %). Cette problématique sort du cadre de cette recommandation (Adams, 1998).

Un état d'hypercoagulabilité est généralement présent au cours de la drépanocytose, avec entre autres la génération de thrombine, une activation plaquettaire et des marqueurs de l'inflammation, parfois des anticorps anticardiolipines et une hyperhomocystéinémie ; il n'existe aucune évaluation des traitements antithrombotiques (antiagrégants ou anticoagulants) ou anti-inflammatoires dans la prévention des AVC chez les patients drépanocytaires.

En l'absence de données spécifiques, il paraît licite d'identifier les facteurs de risque (HTA, diabète, lipides) traditionnels dans cette population comme dans la population générale et de les prendre en charge. Un traitement antiagrégant après un AIT ou un infarctus cérébral peut être considéré.

Aucune étude randomisée n'a abordé la question de la prévention des AVC chez les patients drépanocytaires ayant présenté un AIT ou un infarctus cérébral. Par analogie avec les études de prévention primaire, un traitement par transfusions (programme transfusionnel) est recommandé. Dans une série rétrospective, sur 66 enfants traités par transfusions, suivis en moyenne trois ans, la prévalence d'une récurrence d'AVC était de 13 % (dans l'histoire naturelle : 70 %), les récurrences survenant chez les patients avec hémoglobine S > 30 % (Pegelow, 1995). On ignore combien de temps doivent être poursuivies les transfusions. Certains experts recommandent ce traitement pour une période de 1 à 3 ans suivant un AVC. Cependant, en prévention primaire, un essai récent a montré que l'arrêt des transfusions après 30 mois était associé chez les enfants à risque à une aggravation de l'artériopathie et à un risque d'AVC (Adams, 2005).

Les transfusions chroniques exposent les patients à des complications à long terme, avec notamment le risque de surcharge en fer. Un traitement par hydroxyurée, dont le bénéfice a été démontré dans des essais randomisés dans les crises drépanocytaires, a été proposé comme alternative aux transfusions chroniques. Dans une étude rétrospective portant sur 35 enfants avec AVC traités par hydroxyurée, le taux d'AVC était de 5,7 pour 100 patients-années ; 3,6 pour 100 patients-années pour ceux ayant eu une période de chevauchement entre les deux thérapies (Ware, 2004). Un essai thérapeutique randomisé (SWITCH) comparant les transfusions chroniques prolongées et l'hydroxyurée en relais des transfusions chez des enfants ayant présenté un AVC est en cours.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques constitue un traitement curateur d'un point de vue hématologique mais limité compte tenu des problèmes de compatibilité et de complications parfois mortelles ; des résultats prometteurs ont été rapportés en prévention primaire dans des petites séries chez l'enfant.

Il a été rapporté quelques cas de patients avec artériopathie drépanocytaire responsable d'un syndrome de Moya-Moya traités par anastomose ou intervention de « synangiogenèse », mais les expériences sont extrêmement limitées (Fryer, 2003).

Les recommandations de la HAS pour prévenir la récurrence d'AVC chez l'enfant et l'adolescent transposables chez l'adulte sont :

- En cas d'AVC sous programme transfusionnel, une vérification du taux d'hémoglobine S doit être faite, la recherche de facteurs de risques autres que drépanocytaire ne doit pas être négligé (troubles de la coagulation, déficit en protéine C et S, antiphospholipides, hyperhomocystéinémie).
- La prévention des récurrences d'AVC passe par un programme transfusionnel (échanges transfusionnels mensuels). Le groupe de travail ne recommande pas l'interruption du programme transfusionnel, du fait du risque élevé de récurrences.
- L'hydroxyurée n'a pas fait actuellement la preuve de son efficacité comme alternative thérapeutique à la transfusion dans la prévention de la récurrence d'AVC.

Recommandations

La survenue d'un infarctus cérébral ou d'un AIT chez un patient drépanocytaire homozygote ou double hétérozygote justifie une prise en charge en collaboration avec un centre de référence.

Le traitement associe un programme transfusionnel et la prise en charge des facteurs de risque vasculaire.

Bibliographie

• Recommandation source

- Recommandations de l'American Heart Association/American Stroke Association. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Au sein de la bibliographie de la recommandation source, nous avons consulté directement les articles originaux suivants pour développer certains points de l'argumentaire :

- Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, *et al.* Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
- Fryer RH, Anderson RC, Chiriboga CA, Feldstein NA. Sickle cell anemia with moyamoya disease: outcomes after EDAS procedure. *Pediatr Neurol* 2003;29(2):124-30.
- Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, *et al.* Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91(1):288-94.
- Pegelow CH, Adams RJ, McKie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, *et al.* Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995;126(6):896-9.
- Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, *et al.* Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr* 2004;145(3):346-52.

• Données complémentaires

Trois travaux ont été identifiés lors de la recherche bibliographique réalisée de janvier 2005 à décembre 2006 pour la mise à jour des données de la littérature :

- Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353(26):2769-78.
- Haute Autorité de Santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
- Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006;5(6):501-12.

5.3 Dissections artérielles cervicales et intracrâniennes

Les dissections artérielles cervicales ou intracrâniennes représentent une cause relativement fréquente d'infarctus cérébral chez le sujet jeune. Dans une étude de 287 infarctus cérébraux chez des patients de moins de 45 ans hospitalisés en unité neuro-vasculaire, 19 % des cas étaient dus à une dissection artérielle cervicale ou intracrânienne (Leys, 2002).

La cause et le mécanisme déclenchant de la dissection restent souvent incertains. Une artériopathie héréditaire, un traumatisme crânien ou cervical peuvent être en cause, mais beaucoup de cas surviennent spontanément. Le siège des lésions (artère carotide ou vertébrale cervicale le plus souvent, parfois artères intracrâniennes) et le nombre d'artères atteintes varient d'un cas à l'autre. La présentation clinique est polymorphe, associant de manière variable signes ischémiques (AIT ou infarctus cérébral), signes locaux par compression des structures au contact de l'artère (signe de Claude-Bernard-Horner, paralysie des nerfs crâniens), voire hémorragie sous-arachnoïdienne dans les formes intracrâniennes. Le diagnostic de certitude nécessite le recours aux examens de neuro-imagerie qui peuvent tous être pris en défaut individuellement et doivent donc souvent être associés ou répétés.

La diversité des situations cliniques et la complexité du diagnostic radiologique rendent la constitution de séries homogènes de patients difficiles.

Les estimations du risque de récurrence précoce après un AIT ou un premier infarctus cérébral sont peu nombreuses et reposent le plus souvent sur de petites séries hospitalières rétrospectives, où les patients reçoivent un traitement antithrombotique laissé au jugement du médecin évaluateur. Il n'existe aucun essai randomisé comparant les antithrombotiques entre eux à la phase aiguë. Il existe un consensus pour instaurer un traitement antithrombotique chez les patients présentant une dissection artérielle cervicale responsable d'un infarctus cérébral ou d'un AIT. Selon le siège de la dissection et l'étendue de l'infarctus, un traitement par aspirine ou anticoagulant est proposé. Une étude rétrospective réalisée dans 24 centres hospitaliers français a évalué le risque de récurrence d'infarctus cérébral chez 459 patients ayant présenté une dissection artérielle cervicale (Touzé, 2003). Vingt-sept patients sont décédés ou ont été perdus de vue. Parmi les 432 patients évalués, 80 % recevaient un traitement antithrombotique (aspirine ou anticoagulants oraux). La durée moyenne de suivi est de 31 mois ; le risque d'infarctus cérébral au cours du suivi est de 0,9 % (IC 95 % : 0,02-1,7), correspondant à une incidence de 0,3 % par an. La moitié des infarctus sont survenus dans les six mois suivant la dissection et siégeaient dans le même territoire. La nature rétrospective de l'étude ne permet pas d'exclure une sous-évaluation des événements.

Une revue de la Cochrane Collaboration effectuée en 2003 n'a retrouvé aucun essai randomisé consacré au traitement des dissections carotidiennes (Lyrer, 2003). Seules existent des études de faible qualité méthodologique colligeant le risque de récurrence sous un traitement antithrombotique donné. La compilation de 26 études réunissant 327 patients montre qu'il n'existe pas de différence entre l'administration d'aspirine et d'anticoagulants sur le risque de décès (OR : 1,59 ; IC 95 % : 0,22-11,59) et sur le risque de décès ou de dépendance (OR : 1,94 ; IC 95 % : 0,76-4,91).

Une étude rétrospective monocentrique a évalué le pronostic de 81 dissections artérielles intracrâniennes révélées par un infarctus cérébral ou un AIT (Metso, 2007). Tous les patients ont été traités par anticoagulants pendant au moins trois mois. Vingt-deux patients ont eu une aggravation neurologique sous traitement ; aucune n'était en rapport avec une hémorragie cérébrale ou sous-arachnoïdienne. Une dissection a eu une évolution anévrysmale sous traitement. Cette étude montre une bonne tolérance du traitement anticoagulant, mais elle ne permet pas de définir sa place par rapport au traitement antiplaquettaire. Ses conclusions sont affaiblies par sa nature rétrospective, la diversité des dissections incluses (carotidiennes et vertébrales, cervicales à extension intracrânienne et intracrânienne pures).

Des cas isolés et de courtes séries rétrospectives ont rapporté l'utilisation de l'angioplastie-stent dans le traitement des dissections chroniques avec sténose résiduelle ou anévrysme. Le faible risque de récurrence d'infarctus cérébral sous traitement médical limite l'intérêt de ce traitement.

En conclusion, les dissections artérielles cervicales exposent à un risque élevé d'infarctus cérébral. La survenue d'un AIT ou d'un infarctus cérébral mineur au cours d'une dissection justifie l'instauration d'un traitement antithrombotique compte tenu du risque élevé de récurrence. Il n'existe

pas d'essai randomisé guidant le choix et la durée du traitement antithrombotique. La place de l'angioplastie-stent dans les dissections chroniques compliquées de récurrence d'infarctus cérébral ou d'AIT doit être évaluée dans des études contrôlées.

Les dissections intracrâniennes exposent à un double risque ischémique et hémorragique. Le rapport bénéfice-risque d'un traitement antithrombotique n'a pas été évalué dans cette pathologie.

Recommandations

Un traitement antithrombotique est recommandé devant une dissection artérielle cervicale compliquée d'AIT ou d'infarctus cérébral.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour définir un choix entre un traitement par antiagrégant ou par anticoagulant. Il n'est pas recommandé de poursuivre un traitement par anticoagulant au-delà de 3 à 6 mois. Un traitement par antiagrégant au long cours peut être envisagé en cas d'anomalies persistantes de la paroi artérielle.

L'angioplastie avec stent ne peut être envisagée que dans le cadre d'un protocole de recherche.

Pour les dissections artérielles intracrâniennes, il convient de prendre en compte le risque d'hémorragie sous-arachnoïdienne liée à cette localisation.

Bibliographie

- Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, *et al.* Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 3.
- Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, *et al.* Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007;38(6):1837-42.
- Touzé E, Gauthier JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL, *et al.* Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61(10):1347-51.

Annexe 1. Résultats de la phase d'adaptation

Les conclusions des différentes étapes de la phase d'adaptation de cette recommandation professionnelle portant sur la « **prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire** » sont présentées dans ce chapitre.

Recherche et sélection des RPC publiées sur le thème

La recherche et la sélection des RPC publiées sur le thème ont permis d'identifier 9 RPC.

Tableau 1. RPC identifiées

Titre de la RPC Promoteur	Date de publication Mois Année	Date de fin de la recherche documentaire Mois Année	Sélection de la RPC	Commentaires
<i>SIGN Publication number 13. Management of patients with stroke (SIGN, 1997)</i>	Mai 1997	Date de fin de la recherche documentaire non donnée, mais la revue systématique réalisée dans ce travail n'est pas en accord avec celle préconisée par le SIGN	Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>	RPC non gardée car : - date de plus de cinq ans - revue systématique de la littérature non décrite et ne correspondant pas à la méthode préconisée par le SIGN
<i>SIGN Publication number 14. Management of patients with stroke part II: management of carotid stenosis and carotid endarterectomy (SIGN, 1997)</i>	Mai 1997	Date de fin de la recherche documentaire non donnée, mais la revue systématique réalisée dans ce travail n'est pas en accord avec celle préconisée par le SIGN	Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/>	RPC non gardée car : - date de plus de cinq ans - revue systématique de la littérature non décrite et ne correspondant pas à la méthode préconisée par le SIGN
<i>Recommandations pour la prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. Centre belge d'evidence-based medicine (CEBAM). (CEBAM, 2003)</i>	2003	Juillet 2002	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Voir Section VII
<i>Stroke and transient ischaemic attacks. Ministry of Health, Singapore (MOH, 2003)</i>	Mars 2003	Recommandations du SIGN 13, adaptées au contexte local et avec incorporation de nouvelles publications. Date de fin de la recherche documentaire non mentionnée	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Chapitre spécifique sur la prévention secondaire
<i>European Stroke Initiative recommendations for stroke management – Update 2003. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee (EUSI, 2003)</i>	Septembre 2003	Date de fin de la recherche documentaire non mentionnée	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Chapitre spécifique sur la prévention secondaire
<i>Life after stroke. New Zealand guideline for management of stroke. Best practice evidence-based guideline. Stroke Foundation (NZ, 2003)</i>	Novembre 2003	Avril 2003	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Voir 6.9
<i>National clinical guidelines for stroke. Second edition. Royal College of Physicians of London. (RCP, 2004)</i>	Juin 2004	Date de fin de la recherche documentaire non mentionnée clairement. Publications de 2004 dans les tableaux d'évidence	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Chapitre spécifique sur la prévention secondaire
<i>National Stroke Foundation. Australia (Australie, 2003)</i>	2003	Date de fin de la recherche documentaire non mentionnée	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prise en charge des patients ayant un AVC. Chapitre spécifique sur la prévention secondaire
<i>Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. The American Heart Association/American Stroke Association (AHA, 2006)</i>	2006	31 décembre 2004	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Recommandations portant sur la prévention secondaire des infarctus cérébraux et AIT

Deux RPC ont été exclues car datant de plus de cinq ans :

- *SIGN Publication number 13. Management of patients with stroke part I: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pilot Edition.*
- *SIGN Publication number 14. Management of patients with stroke part II: management of carotid stenosis and carotid endarterectomy. A national clinical guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pilot Edition.*

American Heart Association, American Stroke Association Council on Stroke, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Academy of Neurology, Sacco RL, Adams R, *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37(2):577-617.

Liste bibliographique RPC :

- National Stroke Foundation. National clinical guidelines for acute stroke management. Melbourne: Stroke Foundation; 2003.
- European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI writing group, Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, *et al.* European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(4):311-37.
- Ministry of Health, National Committee of Neuroscience. Stroke and transient ischaemic attacks. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Clinical practice guidelines. Singapore: MOH; 2003.
- Royal College of Physicians, Intercollegiate stroke working party. National clinical guidelines for stroke. 2nd Ed. London: RCP; 2004.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke part I: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Edinburgh: SIGN; 1997.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke part II: management of carotid stenosis and carotid endarterectomy. Edinburgh: SIGN; 1997.
- Société scientifique de médecine générale. Recommandation pour la prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. Bruxelles: SSMG; 2003.
- Stroke Foundation of New Zealand, New Zealand Guidelines Group. Life after stroke: New Zealand guideline for management of stroke. Wellington: Stroke Foundation of New Zealand; 2003.

Évaluation des RPC sélectionnées en termes de qualité de leur méthode et de leur validité interne

Conclusions de l'évaluation du contenu des RPC sélectionnées

Tableau 2. Descriptif du contenu des différentes RPC sélectionnées

	RPC 1 Belgique CEBAM 2003	RPC 2 Singapour MOH 2003	RPC 3 Europe EUSI 2003	RPC 4 Nouvelle- Zélande 2003	RPC 5 Royaume- Uni RCP 2004	RPC 6 Australie 2003	RPC 7 États-Unis ASA 2006
Question 1 Définition	1 (6)	0	0	1 (9)	1 (3/40)	0	1 (578)
Question 2 Prévention immédiate (Recommandations HAS)	1 (18)	1 (13,14)	1 (329,330)	1 (37,38)	1 (35,36)	0	0
Question 3 Prévention différée							
Question 3.1 Prévention globale : HTA	1 (21)	1 (19)	1 (322/329))	1 (43)	1 (41,42)	1 (20)	1 (578-579)
Question 3.1 Prévention globale : dyslipidémie	1 (24)	1 (19)	1 (322)	1 (44)	1 (42)	1 (20)	1 (581,582)
Question 3.1 Prévention globale : diabète	1 (25)	0	0	1 (43)	0	0	1 (580,581)
Question 3.1 Prévention globale : alcool	1 (25)	0	0	1 (43)	1 (41)	1 (21)	1 (583)
Question 3.1 Prévention globale : tabac	1 (25)	1 (19)	0	1 (42,43)	1 (41)	1 (20)	1 (582,583)
Question 3.1 Prévention globale : traitement hormonal substitutif	0	0	1 (323)	0	1 (43)	0	1 (601,602)
Question 3.1 Prévention globale : activité physique	1 (26)	0	0	1 (43)	1 (41)	0	1 (584)
Question 3.1 Prévention globale : obésité	1 (26)	0	0	1 (43)	1 (41)	0	1 (584)
Question 3.1 Prévention globale : homocystéine	1 (26)	0	0	0	0	0	1(598,599)
Question 3.2 : Prévention ciblée des infarctus cérébraux							
Question 3.2.1 : Prévention des accidents ischémiques liés à l'athérosclérose							
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : généralités	1 (18,20)	1 (17)	1 (321)	1 (44)	1 (42)	1 (19)	1 (592-594)
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : crosse	0	0	1 (322)	0	0	0	0
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : intracrânien	0	0	0	0	0	0	1 (594)
Question 3.2.1.a : Traitements	0	0	0	0	0	0	0

antithrombotiques : particularités par site : cervical							
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : généralités	0	0	0	0	0	0	0
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : cervical	1 (23,24)	1 (18,19)	1 (321,322)	1 (45,46)	1 (43)	1 (19)	1 (585,587)
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : intracrânien	0	0	0	1 (46,47)	0	0	1 (587)
Question 3.2.2 : Prévention des accidents ischémiques liés aux maladies des petites artères cérébrales	0	0	0	0	0	0	0
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : fibrillation auriculaire	1 (22,23)	1 (17,18)	1 (321,322)	1 (45)	1 (42)	1 (19)	1 (587,589)
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : prothèses valvulaires	0	0	1 (322)	1 (45)	0	1 (19)	1 (592)
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose de l'oreillette ou auricule gauches	0	0	0	0	0	0	0
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose et dysfonction ventriculaires gauches	0	0	0	0	0	0	1 (589,590)
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : pathologies du septum	0	0	1 (322)	1 (45)	0	0	1 (596,597)
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : causes cardiaques rares	0	0	0	0	0	0	0
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : troubles de l'hémostase	0	0	0	1 (45)	0	0	1 (599)
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : dissection artérielle	0	0	1 (322/329)	1(45)	0	0	1 (595)
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes :	0	0	0	0	0	0	1 (600)

drépanocytoses							
Question 3.2.5 : Prévention des infarctus cérébraux sans cause	0	0	0	0	0	0	0

La recommandation américaine datant de 2006 (AHA, 2006) est la seule qui porte exclusivement sur la prévention de la récurrence après un infarctus cérébral ou un AIT.

Conclusions de l'évaluation des RPC sélectionnées en termes de qualité de leur méthode et de leur validité interne

Tableau 3. Évaluation de la qualité globale des RPC sélectionnées : calcul des scores par domaine

RPC	Nombre de cotateurs	Domaine 1 (1 à 3)	Domaine 2 (4 à 7)	Domaine 3 (8 à 14)	Domaine 4 (15 à 18)	Domaine 5 (19 à 21)	Domaine 6 (22 à 23)
RPC 1 Belgique CEBAM 2003	5	62 %	50 %	46 %	45 %	22 %	50 %
RPC 2 Singapour MOH 2003	5	69 %	32 %	13 %	50 %	33 %	13 %
RPC 3 Europe EUSI 2003	5	44 %	12 %	30 %	50 %	7 %	13 %
RPC 4 Nouvelle-Zélande 2003	5	80 %	70 %	75 %	60 %	56 %	40 % ²
RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	5	87 %	62 %	84 %	55 %	40 %	77 %
RPC 6 Australie 2003	5	62 %	40 %	44 % [*]	50 %	7 % ^{**}	10 % [°]
RPC 7 États-Unis ASA 2006	5	73 %	33 %	75 % ⁺	61 % [°]	20 % ⁺⁺	83 %

* : 1 donnée manquante dans la question 13

+ : 1 donnée manquante dans la question 13

° : 1 donnée manquante dans la question 18

** : 1 donnée manquante dans la question 20

++ : 1 donnée manquante dans la question 20

² : 2 données manquantes : 1 pour la question 22, 1 pour la question 23

° : 1 donnée manquante dans la question 22

Domaine 1 : Champ et objectif(s) de la RP ; Domaine 2 : Participation des groupes concernés ; Domaine 3 : Rigueur d'élaboration de la RP ; Domaine 4 : Clarté et présentation ; Domaine 5 : Applicabilité ; Domaine 6 : Indépendance éditoriale.

Tableau 4. Évaluation de la qualité globale des RPC sélectionnées : évaluation globale

	RPC 1 Belgique CEBAM 2003	RPC 2 Singapour MOH 2003	RPC 3 Europe EUSI 2003	RPC 4 Nouvelle- Zélande 2003	RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	RPC 6 Australie 2003	RPC 7 États-Unis ASA 2006
Évaluateur 1	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Non recommandée	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications			
Évaluateur 2	Non recommandée	Non recommandée	Non recommandée	Non recommandée	Non recommandée	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications
Évaluateur 3	Non recommandée	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Incertain	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications
Évaluateur 4	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Non recommandée	Non recommandée	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications
Évaluateur 5	Non recommandée	Non recommandée	Recommandée avec certaines réserves ou après modifications	Fortement recommandée	Fortement recommandée	Non recommandée	Fortement recommandée

Tableau 5. Évaluation de la méthode et de l'actualité de la recherche documentaire des différentes RPC sélectionnées

	RPC 1 Belgique CEBAM 2003	RPC 2 Singapour MOH 2003	RPC 3 Europe EUSI 2003	RPC 4 Nouvelle- Zélande 2003
Critères d'évaluation de la stratégie documentaire	1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé			
<i>Globalement, la stratégie de recherche documentaire vous semble-t-elle complète et pertinente ?</i>	2, 4, 3, 2	3, 4, 4, 3	4, 4, 5, 2	3, 5, 2, 2
Actualité de la recherche documentaire	Dates de la recherche documentaire			
	- Début : 1980 - Fin : juillet 2002	- Début : non précisé - Fin : non précisé 2003 1982/2003	- Début : MM/AA - Fin : MM/AA 2002	- Début : ND - Fin : avril 2003
<i>Une mise à jour de la recherche documentaire est-elle nécessaire ? Si oui, à partir de quelle date ? Pour quelle(s) question(s) ?</i>	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : juillet 2002	Oui <input type="checkbox"/> Non documenté À partir de : 03/2003	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : novembre 2002 À partir de : 06/2003	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : avril 2003

	RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	RPC 6 Australie 2003	RPC 7 États-Unis ASA 2006
Critères d'évaluation de la stratégie documentaire	1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé		
<i>Globalement, la stratégie de recherche documentaire vous semble-t-elle complète et pertinente ?</i>	2, 5, 2, 1	4, 5, 3, 3	2, 5, 1, 2
<i>Actualité de la recherche documentaire</i>	Dates de la recherche documentaire		
	- <i>Début</i> : 66 pour les nouvelles questions - <i>Fin</i> : non donnée 2004	<i>Non documenté</i> 1973/2003	- <i>Début</i> : ND - <i>Fin</i> : 31/12/2004
<i>Une mise à jour de la recherche documentaire est-elle nécessaire ? Si oui, à partir de quelle date ? Pour quelle(s) question(s) ?</i>	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : 12/2003 ? À partir de : 06/2004 À partir de : 01/2004	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : ?	Oui <input type="checkbox"/> À partir de : 01/05 Décembre 2004

Des recherches bibliographiques sont à réaliser en fonction des dates de fin de recherche documentaire mentionnées dans les RPC. Pour la recommandation américaine, la recherche bibliographique doit être réalisée de janvier 2005 à ce jour.

Tableau 6. Évaluation de la méthode de sélection des articles analysés des RPC sélectionnées

	RPC 1 Belgique CEBAM 2003	RPC 2 Singapour MOH 2003	RPC 3 Europe EUSI 2003	RPC 4 Nouvelle-Zélande 2003
Critères d'évaluation de la méthode de sélection des articles analysés	1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé			
<i>Globalement, la méthode de sélection des articles vous semble-t-elle pertinente ?</i>	5, 3, 3, 3, 4, 2	5, 4, 4, 4, 4, 4	5, 4, 5, 4, 2, 3	5, 5, 3, 2, 1, 4

	RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	RPC 6 Australie 2003	RPC 7 États-Unis AHA 2006
Critères d'évaluation de la méthode de sélection des articles analysés	1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé		
<i>Globalement, la méthode de sélection des articles vous semble-t-elle pertinente ?</i>	3, 5, 1, 2, 2, 1	5, 5, 4, 2, 4	5, 5, 2, 2, 4

Les recommandations RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004 (RCP, 2004) et RPC 7 États-Unis AHA 2006 (AHA, 2006) sont conservées.

Conclusions de l'évaluation des RPC sélectionnées en termes d'applicabilité de leurs recommandations

Tableau 7. Évaluation de l'applicabilité des RPC sélectionnées

	RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	RPC 7 États-Unis AHA 2006
Question 1 : Définition	Adéquation 1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé	Adéquation 1 = tout à fait d'accord, 2 = d'accord, 3 = pas d'accord, 4 = pas du tout d'accord, 5 = non précisé
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	1,2,1,5	3,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	1,2,1,5	1,1,1
Question 2 : Prévention immédiate (Recommandations HAS)	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,3,2,5	5,5,1,5
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2,3,2,5	5,5,1,5
Question 3 : Prévention différée		
Question 3.1 : Prévention globale : HTA	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,2,3,2,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2,2,2,2,2,1	2,1,1,1,1,1
Question 3.1 : Prévention globale : dyslipidémie	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,4,2,2,3	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	3,4,2,3	2,3,1,1,1,1
Question 3.1 : Prévention globale : diabète	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5	2,2,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	5,5,5,5	2,2,1,1,1,1
Question 3.1 : Prévention globale : alcool	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	3,5,3,3,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	3,2,2,3,1	4,1,1,1,1,1
Question 3.1 : Prévention globale : tabac	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,5,2,2,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2,2,2,2,1	2,1,1,1,1,2
Question 3.1 : Prévention globale : traitement hormonal	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	3,2,2,3,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	3,2,3,3,4,1	2,1,1,1,1,1

Question 3.1 : Prévention globale : activité physique	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,5,2,2,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2,2,2,2,1	2,1,1,1,1,2
Question 3.1 : Prévention globale : obésité	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	5,2,5,5,1	2,1,1,1,1,1
Question 3.1 : Prévention globale : homocystéine	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5,5	4,3,1,1,2
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	5,5,5,5,5	4,3,1,1,2
Question 3.1 : Prévention globale : grossesse	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5,5	2,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	5,5,5,5,5	1,1
Question 3.1 : Prévention globale : observance du traitement	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2	5
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2	5
Question 3.1 : Prévention globale : sel	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2	5
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2	5
Question 3.1 : Prévention globale : habitudes alimentaires	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	1	5
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	1	5
Question 3.2 : Prévention ciblée des infarctus cérébraux		
Question 3.2.1 : Prévention des accidents ischémiques liés à l'athérosclérose		
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : généralités	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	2,2,2,2,1	2,1,1,1,1,1
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	2,2,3,2,3,1	3,1,2,1,1,1
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : crosse	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5	5,5,5,5,5
<i>Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?</i>	5,5,5,5	5,5,5,5,5
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : intracrânien	Adéquation	Adéquation
<i>Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?</i>	5,5,5,5	2,2,1,1,1

Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	5,5,5,5	5,5,1,1
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : cervical	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	5,5,5,1,5
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	5,5,5,5	5,5,5,1,5
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : généralités	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	1,2,5,1,5	5,1,5,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	1,2,5,1,5	5,1,5,1,1
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : cervical	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	1,2,1,1	2,2,1,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	1,3,1,3,1	2,2,1,1,1,1
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : intracrânien	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	2,1,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	5,5,5,5	2,1,1,1,1,1
Question 3.2.2 : Prévention des accidents ischémiques liés aux maladies des petites artères cérébrales	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	5,5,5,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	5,5,5,5	5,5,5,1
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : fibrillation auriculaire	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	1,2,2,1,1	2,1,1,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	1,2,2,1,1	2,1,1,1,1,1
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : prothèses valvulaires	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	1,5,1,5	3,2,1,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	1,5,1,5	5,2,1,1,1,1
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose de l'oreillette ou l'auricule gauches	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	5,4,5,5,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systématique de la littérature ?	5,5,5,5	5,4,5,5,1
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose et dysfonction ventriculaires gauches	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	3,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse	5,5,5,5	3,1,1,1

systematique de la litterature ?		
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : pathologies du septum	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	3,1,1,1,2,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	5,5,5,5	2,1,1,1,2,1
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : causes cardiaques rares	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	5,1,5,5
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	5,5,5,5	5,1,5,5
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : troubles de l'hémostase	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	3,3,1,1,1,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	5,5,5,5	4,3,1,1,1,1
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : dissection artérielle	Adéquation	Adéquation 1
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	2,5,2,5	4,2,1,1,3,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	2,5,2,5	4,2,1,1,3,3
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : drépanocytoses	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	2,1,1,2,1
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	5,5,5,5	2,1,1,2,1
Question 3.2.5 : Prévention des infarctus cérébraux sans cause	Adéquation	Adéquation
Globalement, les conclusions auxquelles sont parvenues les auteurs vous semblent-elles en adéquation avec les données des études analysées ?	5,5,5,5	5,5,2
Globalement, la (les) recommandation(s) vous semble-t-elle (semblent-elles) en adéquation avec les conclusions de l'analyse systematique de la litterature ?	5,5,5,5	5,5,2

Adaptation des recommandations

Tableau 8. Tableau de synthèse

	RPC 5 Royaume-Uni RCP 2004	RPC 7 États- Unis AHA 2006	Commentaires
Question 1 : Définition	X	X	Conserve RPC 7 ASA
Question 2 : Prévention immédiate (Recommandations HAS)	X	0	Modification du plan (Recommandations HAS)
Question 3 : Prévention différée			
Question 3.1 : Prévention globale : HTA	X	X	Conserve RPC 7 ASA avec discussion + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : dyslipidémie	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : diabète	0	X	Conserve RPC 7 ASA : argumentaire correspondant à la recommandation 2 + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : alcool	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : tabac	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour RPC 5 RCP : tableaux de synthèse
Question 3.1 : Prévention globale : traitement hormonal substitutif	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour + Recommandations Afssaps
Question 3.1 : Prévention globale : activité physique	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : obésité	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.1 : Prévention globale : homocystéine	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2 : Prévention ciblée des infarctus cérébraux			
Question 3.2.1 : Prévention des accidents ischémiques liés à l'athérosclérose			
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : généralités	X	X	Conserve RPC 7 ASA (sauf dernier chapitre sur les sténoses intracrâniennes) + Mise à jour
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : crosse	0	0	
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : intracrânien	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.1.a : Traitements antithrombotiques : particularités par site : cervical	0	0	
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : généralités	0	0	
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : cervical	X	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.1.b : Traitements chirurgicaux et endovasculaires : intracrânien	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.2 : Prévention des accidents ischémiques liés aux maladies des petites artères cérébrales	0	0	
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : fibrillation auriculaire	X	X	Conserve RPC 7 ASA (pas en totalité)+ Mise à jour
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : prothèses valvulaires	0	X	Conserve RPC 7 ASA (synthèse) + Mise à jour
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose de l'oreillette ou l'auricule gauches	0	0	
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : thrombose et dysfonction ventriculaires gauches	0	X	Conserve RPC 7 ASA partiellement + Mise à jour Cardiomyopathies : Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : pathologies du septum	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour + Service évaluation des actes professionnels HAS

Question 3.2.3 : Prévention des embolies cérébrales d'origine cardiaque : causes cardiaques rares	0	0	
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : troubles de l'hémostase	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : dissection artérielle	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.4 : Prévention des infarctus cérébraux d'autres causes : drépanocytoses	0	X	Conserve RPC 7 ASA + Mise à jour
Question 3.2.5 : Prévention des infarctus cérébraux sans cause	0	0	

Annexe 2. Classification des étiologies des infarctus cérébraux et AIT

Classification TOAST des étiologies des infarctus cérébraux et AIT

D'après Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24(1):35-41.

Table 1. **TOAST classification of subtypes of acute ischemic stroke**

*Large-artery atherosclerosis (embolus/thrombosis)**

*Cardioembolisms (high-risk/medium-risk)**

*Small-vessel occlusion (lacune)**

*Stroke of other determined etiology**

Stroke of undetermined etiology

a- Two or more causes identified

b- Negative evaluation

c- Incomplete evaluation

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

* Possible or probable depending on results of ancillary studies.

Table 2. **Features of TOAST classification of subtypes of ischemic stroke.**

Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
<i>Clinical</i>				
<i>Cortical or cerebellar dysfunction</i>	+	+	-	+/-
<i>Lacunar syndrome</i>	-	-	+	+/-
<i>Imaging</i>				
<i>Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct > 1,5 cm</i>	+	+	-	+/-
<i>Subcortical or brain stem infarct < 1,5 cm</i>	-	-	+/-	+/-
<i>Tests</i>				
<i>Stenosis of extracranial internal carotid artery</i>	+	-	-	-
<i>Cardiac source of embolism</i>	-	+	-	-
<i>Other abnormality on tests</i>	-	-	-	+

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Table 3. TOAST Classification of high – and medium – risk sources of cardioembolism

High-risk sources

Mechanical prosthetic valve
Mitral stenosis with atrial fibrillation
Atrial fibrillation (other lone atrial fibrillation)
Left atrial/atrial appendage thrombus
Sick sinus syndrome
Recent myocardial infarction (< 4 weeks)
Left ventricular thrombus
Dilated cardiomyopathy
Akinetic left ventricular segment
Atrial myxoma
Infective endocarditis

Medium-risk sources

Mitral valve prolapse
Mitral annulus calcification
Mitral stenosis without atrial fibrillation
Left atrial turbulence (smoke)
Atrial septal aneurysm
Patent foramen ovale
Atrial flutter
Lone atrial fibrillation
Bioprosthetic cardiac valve
Nonbacterial thrombotic endocarditis
Congestive heart failure
Hypokinetic left ventricular segment
Myocardial infarction (> 4 weeks, < 6 months)

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Classification Anaes des étiologies des infarctus cérébraux et AIT

Principales causes des accidents ischémiques cérébraux selon les recommandations Anaes de 2002

Principales causes des accidents ischémiques cérébraux

ARTERIOPATHIES

- **Athérosclérose**
 - **Maladie des petits vaisseaux/lacunes**
 - **Angiopathies non inflammatoires**
 - ◇ Dissection
 - ◇ Dysplasies artérielles : dolichoectasies, dysplasie fibromusculaire, hypoplasie), artériopathie postradique, syndrome de Moya-Moya, syndrome de Sneddon, syndromes cutanéovasculaires, etc.
 - **Angiopathies inflammatoires**
 - ◇ Angéite isolée du système nerveux central
 - ◇ Angéites systémiques : artérite de Takayasu, artérite de Horton, périartérite noueuse, etc.
 - ◇ Angéites associées à des maladies de système : lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Behçet, etc.
 - ◇ Angéites associées à des cancers
 - ◇ Angéites associées à la prise de médicaments ou drogues
 - **Angiopathies infectieuses**
 - ◇ Syphilis, tuberculose, méningites bactériennes, endocardites, neuroborréliose
 - ◇ Zona, sida, cytomégalovirus, varicelle
 - ◇ Cysticercose, rickettsiose, mycoplasme, malaria
 - **Angiopathie cérébrale réversible**
-

CARDIOPATHIES EMBOLIGENES

- **Risque emboligène élevé**
 - ◇ Fibrillation auriculaire (sauf « fibrillation auriculaire isolée »)
 - ◇ Prothèses valvulaires mécaniques
 - ◇ Rétrécissement mitral avec fibrillation auriculaire
 - ◇ IDM antérieur récent
 - ◇ Endocardites infectieuses
 - ◇ Cardiomyopathies dilatées
 - ◇ Myxome
 - ◇ Thrombus de l'oreillette ou du ventricule gauches
- **Risque emboligène faible**
 - ◇ Prolapsus valvulaire mitral
 - ◇ Foramen ovale perméable
 - ◇ Anévrisme du septum interauriculaire
 - ◇ Calcifications de l'anneau mitral
 - ◇ Rétrécissement aortique calcifié

AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET ETATS PROTHROMBOTIQUES

- Polyglobulies
- Drépanocytose
- Thrombocytémie essentielle
- Leucémies, syndrome hyperéosinophilique
- Coagulopathies congénitales (ex. : déficit en AT3)
- Coagulopathies acquises (ex. : CIVD)
- Anticorps antiphospholipides

- Dysglobulinémies monoclonales
- États prothrombotiques divers de cause incertaine ou multifactorielle : grossesse, cancers, contraceptifs oraux, alcool

CAUSES DIVERSES

- Drogues (cocaïne, etc.) et médicaments
 - Iatrogène : peropératoire, angiographie, etc.
 - Hypotension systémique
 - Traumatisme
 - Migraine
 - Embolies de matériel non thrombotique : embolies tumorale, graisseuse, gazeuse, amniotique, fibro-cartilagineuse, particule étrangère (iatrogène)
 - Maladies métaboliques rares : homocystinurie, maladie de Fabry, MELAS
 - Maladies pulmonaires : fistule artério-veineuse pulmonaire, maladie de Rendu-Osler-Weber, thrombose des veines pulmonaires, tumeur pulmonaire ou médiastinale
-

Annexe 3. Sténose carotidienne : méthodes de mesure et schéma

	NASCET	ECST
	= (1-B/A) x 100 %	= (1-B/C) x 100 %
	30	65
	40	70
	50	75
	60	80
	70	85
	80	91
90	97	
Équivalences entre NASCET et ECST pour le degré de sténose de la carotide interne		

Légende : Le degré de sténose est mesuré au niveau de la carotide bulbair en appréciant le rétrécissement maximum de la lumière artérielle en angiographie (B). Dans NASCET, le degré de sténose est mesuré en fonction du diamètre de la carotide interne sus-bulbaire utilisé comme dénominateur (A). Dans ECST, il est apprécié par rapport au diamètre estimé de la carotide interne au niveau bulbaire (C).

D'après : Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. Lancet 1998;351(9113):1372-3.

Annexe 4. Classification révisée des critères pour le syndrome des anticorps antiphospholipides

Le diagnostic de syndrome des anticorps antiphospholipides peut être posé si au moins un des critères cliniques et au moins un des critères biologiques suivants sont présents* :

1. Critères cliniques

- A. Thrombose vasculaire : un ou plusieurs épisodes cliniques de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, quel que soit le tissu ou l'organe. Les thromboses doivent être confirmées par des critères objectifs validés. Pour les confirmations anatomopathologiques, les thromboses ne doivent pas être associées à une inflammation significative de la paroi artérielle.
- B. Morbidité durant la grossesse :
 - (1) une ou plusieurs morts inexplicables d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10^e semaine de gestation ; la normalité de la morphologie fœtale doit être documentée par une échographie ou par un examen direct du fœtus, ou
 - (2) une ou plusieurs naissances prématurées d'un enfant morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation à cause de : (a) une éclampsie ou une pré-éclampsie sévère définie selon les définitions standards, ou (b) une insuffisance placentaire, ou
 - (3) au moins 3 avortements spontanés consécutifs non expliqués avant la 10^e semaine de gestation, sans anomalies chromosomiques des parents ou sans anomalies hormonal ou anatomique de la mère

2. Critères biologiques

- 6 Présence d'anticoagulant lupique dans le plasma à au moins deux reprises à 12 semaines d'intervalle.
- 7 Présence d'anticorps anticardiolipine de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou dans le plasma, à des titrations moyennes ou élevées (> 40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), à au moins deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle, en utilisant un test ELISA standardisé.
- 8 Présence d'anticorps antiglycoprotéine β_2 de type IgG et/ou IgM dans le sérum ou dans le plasma (titration > 9^e percentile), à au moins deux reprises à au moins 12 semaines d'intervalle, en utilisant un test ELISA standardisé.

* La classification ne doit pas être utilisée si un intervalle inférieur à 12 semaines ou supérieur à cinq ans sépare un dosage positif d'anticorps antiphospholipides et une manifestation clinique.

D'après : Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.

Bibliographie

1. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *Jama* 1975;231(4):360-81.
2. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. *Ann Neurol* 1997;42(6):857-65.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
5. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102(1):21-7.
6. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9270):1729-37.
7. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
8. Adams HPJr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
9. Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, *et al.* Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339(1):5-11.
10. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP, Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353(26):2769-78.
11. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
12. Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, *et al.* Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 1998;29(9):1833-7.
13. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations. Saint Denis: AFSSAPS; 2003.

14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
15. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le traitement hormonal de la ménopause. Mise au point. Saint Denis: AFSSAPS; 2006.
16. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Société française d'alcoologie. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant 17 mars 1999. Conférence de consensus. Maison de la Chimie - Paris. Paris: ANAES; 1999.
17. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et traitement immédiat de l'accident ischémique transitoire de l'adulte. Saint-Denis La plaine: ANAES; 2004.
18. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique. Saint Denis La Plaine: ANAES; 2004.
19. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;Issue 4.
20. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;Issue 3.
21. Ahmed N, Nasman P, Wahlgren NG. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. Stroke 2000;31(6):1250-5.
22. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, *et al.* Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. Stroke 2007;38(3):874-80.
23. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. Stroke 2005;36(1):27-31.
24. Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy [abstract]. Stroke 2001;32:325.
25. Algra A, van GJ. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66(2):255.
26. Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. Curr Med Res Opin 2006;22(3):617-23.
27. Amarenco P, Labreuche J, Lavalée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004;35(12):2902-9.
28. Amarenco P, Lavalée P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. Lancet Neurol 2004;3(5):271-8.
29. American Heart Association., American Stroke Association Council on Stroke.,

- Council on Cardiovascular Radiology and Intervention., American Academy of Neurology., Sacco RL, Adams R, *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37(2):577-617.
30. American Heart Association/American Stroke Association, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group, Cardiovascular Nursing Council, Clinical Cardiology Council, Nutrition Physical Activity and Metabolism Council, Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, *et al.* Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(6):1583-633.
 31. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 2003;290(13):1739-48.
 32. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 2003;290(13):1739-48.
 33. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 2003;290(13):1739-48.
 34. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(14):1701-12.
 35. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, *et al.* The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-9.
 36. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
 37. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
 38. Arima H, Hart RG, Colman S, Chalmers J, Anderson C, Rodgers A, *et al.* Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36(10):2164-9.
 39. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, *et al.* Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24(6):1201-8.
 40. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(11):1447-51.
 41. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate

- control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354(23):1825-33.
42. Avierinos JF, Brown RD, Foley DA, Nkomo V, Petty GW, Scott C, *et al.* Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003;34(6):1339-44.
 43. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):967-72.
 44. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330(7487):342.
 45. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, *et al.* Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37(7):1674-9.
 46. Berguer R, Flynn LM, Kline RA, Caplan L. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. *J Vasc Surg* 2000;31(1 Pt 1):9-18.
 47. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
 48. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, *et al.* Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1982-8.
 49. Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, *et al.* Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103(23):2828-33.
 50. Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 1986;17(6):1112-20.
 51. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994;25(2):333-7.
 52. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
 53. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
 54. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46(7):727-43.
 55. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, *et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352(3):238-44.
 56. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, *et al.* Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of

- recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35(1):116-21.
57. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(4):1060-4.
58. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, *et al.* Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360(9350):2001-8.
59. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352(13):1305-16.
60. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
61. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
62. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
63. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart protection study collaborative group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.
64. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford VS. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328(7435):326.
65. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 2.
66. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke* 2005;36(4):905-11.
67. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, *et al.* Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke* 2007;38(5):1526-30.
68. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, *et al.* A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(12):1133-8.

69. Cuffe RL, Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2006;37(11):2776-83.
70. Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S, *et al.* Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(1):75-81.
71. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
72. Dentali F, Doujetis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.
73. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
74. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2006;66(5):641-6.
75. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
76. 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(1-2):1-13.
77. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, *et al.* Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
78. Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006;26(1):11-23.
79. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet* 1998;351(9113):1372-3.
80. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
81. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):134-8.
82. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey SG. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national

- health system prospective cohort study. *BMJ* 2006;333(7557):22.
83. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002;105(14):1650-5.
84. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005;161(9):856-63.
85. European Society of Cardiology, Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De CR, *et al.* Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463-71.
86. European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI writing group, Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, *et al.* European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(4):311-37.
87. Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke* 2000;31(9):2106-11.
88. Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2001;32(12):2828-32.
89. Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? Rate control is preferable to rhythm control in the majority of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111(23):3141-50.
90. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, *et al.* Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-52.
91. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
92. 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 anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1317-22.
93. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9500):1849-61.
94. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(8):2086-94.
95. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G, *et al.* Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007;115(20):2637-41.
96. Friday G, Alter M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002;33(11):2652-7.

97. Fryer RH, Anderson RC, Chiriboga CA, Feldstein NA. Sickle cell anemia with moyamoya disease: outcomes after EDAS procedure. *Pediatr Neurol* 2003;29(2):124-30.
98. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
99. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 1.
100. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP, *et al.* Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999;341(1):8-13.
101. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-66.
102. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
103. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, *et al.* Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29(12):2491-500.
104. Haute autorité de santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
105. Haute autorité de santé. Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations pour la pratique clinique. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
106. Haute autorité de santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Recommandations pour la pratique clinique. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
107. Haute autorité de santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. Saint Denis La Plaine: HAS; 2006.
108. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367(9507):320-6.
109. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 1998;280(22):1930-5.
110. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
111. Heart protection study collaborative group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45(4):645-54.

112. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113(20):2425-34.
113. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-31.
114. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Clements G, Capps N, *et al.* Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;Issue 3.
115. Howard BV, Van HL, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama* 2006;295(6):655-66.
116. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998;280(7):605-13.
117. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335(8):540-6.
118. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
119. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24(12):1844-9.
120. Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005;128(Pt 11):2507-17.
121. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997;48(4):891-5.
122. Jurgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;Issue 1.
123. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113(4):555-63.
124. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, *et al.* Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology* 2006;67(7):1275-8.
125. Kern R, Steinke W, Daffertshofer M, Prager R, Hennerici M. Stroke recurrences in patients with symptomatic vs asymptomatic middle cerebral artery disease. *Neurology* 2005;65(6):859-64.

126. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139(9):753-60.
127. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, *et al.* Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.
128. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
129. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32(12):2735-40.
130. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114(1):63-75.
131. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37(3):806-11.
132. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, *et al.* Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33(3):706-11.
133. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, *et al.* Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005;36(1):162-8.
134. Leys D, Bandu L, Henon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, *et al.* Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
135. Lichtman JH, Krumholz HM, Wang Y, Radford MJ, Brass LM. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002;105(9):1082-7.
136. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, *et al.* Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336(4):251-7.
137. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62(4):569-73.
138. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;Issue 3.
139. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004;3(7):408-14.

140. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9586):493-503.
141. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
142. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Stroke* 1999;30(11):2320-5.
143. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, *et al.* Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 2006;37(4):1016-20.
144. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, *et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
145. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.
146. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, *et al.* Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66(8):1187-91.
147. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, *et al.* Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):440-5.
148. Messé SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, *et al.* Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(7):1042-50.
149. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, *et al.* Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007;38(6):1837-42.
150. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
151. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, *et al.* A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-51.
152. Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1910-3.
153. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, *et al.* Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37(9):2317-21.

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38(2):423-30.
154. Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM. Do all young ischemic stroke patients need long-term secondary preventive medication? *Neurology* 2005;65(4):609-11.
155. Nationale Stroke Foundation. National clinical guidelines for acute stroke management. Melbourne: Stroke Foundation; 2003.
156. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
157. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, *et al.* Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):749-54.
158. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, *et al.* Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91(1):288-94.
159. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M, WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2006;66(9):1344-9.
160. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55(8):1172-9.
161. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a
162. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24(2):267-72.
163. Pegelow CH, Adams RJ, Mckie V, Abboud M, Berman B, Miller ST, *et al.* Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995;126(6):896-9.
164. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998;50(1):208-16.
165. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31(5):1062-8.
166. Progress collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
167. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-99.
168. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34(11):2741-8.

169. Redfern J, McKeivitt C, Dundas R, Rudd AG, Wolfe CD. Behavioral risk factor prevalence and lifestyle change after stroke: a prospective study. *Stroke* 2000;31(8):1877-81.
170. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Jama* 2003;289(5):579-88.
171. Reynolds MW, Fährbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, *et al.* Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126(6):1938-45.
172. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg* 2006;44(3):480-7.
173. Rodgers A, Macmahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group [abstract]. *BMJ* 1996;313(7050):147.
174. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
175. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143(4):241-50.
176. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy TC. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34(11):2583-90.
177. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, *et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361(9352):107-16.
178. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Carotid Endarterectomy TC. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363(9413):915-24.
179. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, *et al.* Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363(9425):1925-33.
180. Royal College of Physicians, Intercollegiate stroke working party. National clinical guidelines for stroke. 2nd ed. London: RCP; 2004.
181. Ruland S, Hung E, Richardson D, Misra S, Gorelick PB, African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch Neurol* 2005;62(3):386-90.
182. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44(4):626-34.

183. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;Issue 2.
184. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, *et al.* The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34(7):1699-703.
185. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, *et al.* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
186. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke* 2003;34(8):2050-9.
187. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke. II : Management of carotid stenosis and carotid endarterectomy. Edinburgh: SIGN;
188. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke. I. Assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. Edinburgh: SIGN; 1997.
189. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
190. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, *et al.* Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28(5):1151-7.
191. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
192. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
193. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, *et al.* Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1017-20.
194. Sillesen H, Ferandes GJ, Berwanger O. Atorvastatin treatment in patient with carotid stenosis is associated with a marked reduction in the risk of stroke, cardiovascular events and carotid revascularization [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(Suppl 2):55.
195. Somerfield J, Barber PA, Anderson NE, Kumar A, Spriggs D, Charleston A, *et al.* Not all patients with atrial fibrillation-associated ischemic stroke can be started on anticoagulant therapy. *Stroke* 2006;37(5):1217-20.

196. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-47.
197. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004;35(6):1388-92.
198. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-44.
199. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, *et al.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152(1):27-38.
200. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38(6):E28-E32.
201. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol* 2006;5(6):501-12.
202. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, Ferguson GG, Sackett DL, Thorpe KE, *et al.* Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet* 1999;353(9171):2179-84.
203. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello RA, Bellocchi F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005;26(19):2000-6.
204. The APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *Jama* 2004;291(5):576-84.
205. 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 ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991;325(18):1261-6.
206. The ESPRIT Study Group, Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-73.
207. The ESPRIT Study Group, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(2):115-24.
208. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333(1):5-10.
209. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334(19):1216-21.

210. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2002;346(15):1567-77.
211. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991;338(8779):1345-9.
212. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55(4):490-7.
213. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, *et al.* Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(5):565-75.
214. Touze E, Gauthier JY, Moulin T, Meder JF, Bracard S, Mas JL, *et al.* Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology* 2003;61(10):1347-51.
215. Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005;36(12):2748-55.
216. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, *et al.* The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14(1):31-7.
217. Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Manios E, Peppes V, Vemmos K. Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age Ageing* 2005;34(1):35-40.
218. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, *et al.* Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1320-5.
219. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial, *et al.* Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115(23):2969-75.
220. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, Macmahon S, *et al.* Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069-75.
221. Van Gelder I, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, *et al.* A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834-40.
222. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, *et al.* Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama* 2002;288(19):2441-8.
223. Vernino S, Brown RD, Jr., Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM.

- Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34(8):1828-32.
224. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.
225. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9576):1876-82.
226. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-48.
227. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, *et al.* Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr* 2004;145(3):346-52.
228. Waters DD, Larosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Jr., Carter R, *et al.* Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1793-9.
229. Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18(4):623-9.
230. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, *et al.* Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke. Results From PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-73.
231. Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Yawn BP, Roger VL. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;143(11):785-92.
232. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, *et al.* Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-501.
233. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034-41.
234. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
235. Zakopoulos N, Spengos K, Tsivgoulis G, Zis V, Manios E, Vemmos K. Assessment of blood pressure control in hypertensive stroke survivors: an ambulatory blood pressure monitoring study. *Blood Press Monit* 2006;11(5):235-41.

Participants

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations

Collège des enseignants de neurologie
Collège national des généralistes enseignants
Collège national des neurologues des hôpitaux généraux
Fédération française de neurologie
Nouvelle Société française d'athérosclérose
Société de chirurgie vasculaire de langue française
Société de formation thérapeutique du généraliste
Société française de cardiologie
Société française de gériatrie et de gérontologie
Société française de médecine d'urgence
Société française de médecine vasculaire
Société française de radiologie et d'imagerie médicale
Société nationale française de médecine interne

Comité d'organisation

Pr Bousser Marie-Germaine, neurologue, Paris
Dr Woimant France, neurologue, Paris

Comité de pilotage

Dr Woimant France, neurologue, Paris, présidente du groupe de travail
Dr Alamowitch Sonia, neurologue, Paris, chargée de projet
Dr Niclot Philippe, neurologue, Pontoise, chargé de projet
Dr Assuerus Valérie, neurologue, Aix-en-Provence
Dr Léorier Christian, médecin généraliste, Saint-Paul-Trois-Châteaux
Mme Blondet Emmanuelle, documentaliste, HAS, Saint-Denis
Dr Laurence Michel, chef de projet HAS, Saint-Denis

Groupe de travail

Dr Woimant France, neurologue, Paris, présidente du groupe de travail
Dr Alamowitch Sonia, neurologue, Paris, chargée de projet
Dr Niclot Philippe, neurologue, Pontoise, chargé de projet
Mme Georg Gersende, chef de projet HAS, Saint-Denis
Dr Laurence Michel, chef de projet HAS, Saint-Denis
Dr Mlika-Cabanne Najoua, adjoint au chef de service, Saint-Denis

Dr Albucher Jean-François, neurologue, Toulouse
Dr Arquizan Caroline, neurologue, Montpellier
Dr Assuerus Valérie, neurologue, Aix-en-Provence
Dr Bodiguel Eric, neurologue, Bourges
Dr Boncœur-Martel Marie-Paule, neuroradiologue, Limoges
Dr Boulesteix Jean-Marc, neurologue, Cahors
Dr Hommet Caroline, neurologue gériatre, Tours

Dr Léorier Christian, médecin généraliste, Saint-Paul-Trois-Châteaux
Pr Lévêque Michel, médecin généraliste, Thann
Dr Mekiès Claude, neurologue, Toulouse
Dr Moreau Patrick, chirurgien vasculaire, Béziers
Dr Poggi Jean-Noël, médecine vasculaire, La Valette-du-Var
Dr Tazarourte Karim, médecin urgentiste, Melun
Dr Touzé Emmanuel, neurologue, Paris

Groupe de lecture

Dr Ameri Alain, neurologue, Meaux
Dr Andreux Frédéric, neurologue, Bourges
Pr Bakchine Serge, neurologue, Reims
Dr Boivin Jean-Marc, médecin généraliste, Laxou
Pr Bouget Jacques, médecin urgentiste, Rennes
Pr Bousser Marie-Germaine, neurologue, Paris
Dr Brisot Dominique, médecin vasculaire, Clapiers
Pr Chabriat Hugues, neurologue, Paris
Dr Coget Philippe, angiologue, Dijon
Dr De Broucker Thomas, neurologue, Saint-Denis
Pr de Wazières Benoît, médecin interne et gériatre, Nîmes
Dr Derex Laurent, neurologue, Bron
Dr Dobias Jérôme, médecin généraliste, Paris
Dr Domingo Valérie, neurologue, Paris
Pr Dubas Frédéric, neurologue, Angers
Dr Elias Antoine, cardiologue, Toulon
Dr Ellie Emmanuel, neurologue, Bayonne
Dr Evrard Serge, neurologue, Argenteuil
Pr Farnier Michel, endocrinologue, Dijon
Pr Ferrières Jean, cardiologue et épidémiologiste, Toulouse
Dr Freysz Marc, anesthésiste-réanimateur et médecin urgentiste, Dijon
Dr Friocourt Patrick, gérontologue, Blois
Dr Gaillard Catherine, médecin vasculaire, Peronne
Pr Giroud Maurice, neurologue, Dijon
Dr Greff Denis, chirurgien vasculaire, Mulhouse
Dr Guegan-Massardier Évelyne, neurologue, Rouen
Dr Ille Olivier, neurologue, Mantes-la-Jolie
Dr Imbert Patrick, médecin généraliste, Vizille
Dr Kopp Michel, médecin généraliste, Illkirch-Graffenstaden
Dr Koskas Fabien, chirurgien vasculaire, Paris
Dr Labbé Ludovic, neurologue, Dunkerque
Pr Lang Thierry, épidémiologiste, Toulouse
Pr Le Heuzey Jean-Yves, cardiologue, Paris
Dr Lebrin Patrick, médecin urgentiste, Bry-sur-Marne
Dr L'Hermitte Yann, médecin urgentiste, Melun
Dr Lucas Christian, neurologue, Lille
Dr Macian-Montoro Francisco, neurologue, Limoges
Dr Marcadet Dany-Michel, cardiologue, Paris
Dr Moulin Philippe, endocrinologue nutritionniste, Bron
Dr Mounier-Vehier François, neurologue, Lens
Dr Neau Jean-Philippe, neurologue, Poitiers
Dr Nguyen-Thanh Philippe, médecin généraliste, Vernon
Pr Nighoghossian Norbert, neurologue, Bron
Dr Pomet Édith, neurologue, Bourges
Dr Renou Pierre, médecin généraliste, Chambray-les-Tours
Dr Rigal Mathieu, neurologue, Auch
Dr Rodier Gilles, neurologue, Mulhouse
Dr Santana Pascale, médecin généraliste, Paris
Dr Sarrot-Reynauld Françoise, médecin interniste, Grenoble
Pr Serratrice Georges, neurologue, Marseille
Dr Tabone Xavier, cardiologue, Bourges
Pr Timsit Serge, neurologue, Brest
Pr Vialettes Bernard, endocrinologue nutritionniste, Marseille
Dr Walker Philippe, diabétologue, Bourges
Pr Zuber Mathieu, neurologue, Paris

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr