Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, suivies par la Fiche de transparence de juin 2010.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Un article de synthèse confirme le message de la Fiche de Transparence.[1] Après un AVC ou un AIT, le risque de récidive est élevé (6% par an), de sorte qu'une prise en charge médicamenteuse préventive est justifiée. En l'absence de fibrillation auriculaire, l'acide acétylsalicylique est le premier choix et le clopidogrel une alternative en cas d'intolérance ou de contre-indication de l'acide acétylsalicylique. Il n'y a pas de place pour des associations d'antithrombotiques. Une intervention chirurgicale est envisageable en cas de sténose carotidienne de plus de 70%. L'importance de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, hyperglycémie) à l'aide de mesures médicamenteuses ou non (sevrage tabagique, régime alimentaire, exercice physique) est soulignée.

Références

1. Rédaction Prescrire. Après un AVC ischémique: prévention des récidives. Prescrire 2014;34:681-84.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Date de recherche jusqu'au 1er mars 2014

L'évolution naturelle

Le score ABCD2, un instrument validé pour évaluer le risque d'AVC après un AIT, a une valeur prédictive limitée d'après une méta-analyse récente[1]. La sensibilité de ce score variait entre 37% à 87% et la spécificité entre 81% à 34%. D'après les auteurs, les symptômes d'aphasie et de déficit moteur sont les principaux facteurs de risque.

L'usage de holters implantables (*implantable loop recorders* (*ILR*)) augmenterait la probabilité de détecter une fibrillation auriculaire comme cause d'AVC. Une étude incluant 51 patients ayant reçu initialement le diagnostic d'AVC sans fibrillation auriculaire, révèle qu'un ILR détectait tout de même une fibrillation auriculaire chez 25% des patients. Dans l'attente des résultats des études en cours, il est encore trop tôt pour recommander ce dispositif de diagnostic relativement invasif et coûteux[2].

La prise en charge médicamenteuse

Une synthèse méthodique a vérifié si un traitement avec deux antiagrégants était plus efficace qu'un traitement avec un seul antiagrégant chez les patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT[3]. Les patients inclus étaient traités pendant au moins 1 an avec un ou deux antiagrégants (acide acétylsalicylique, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine). Le risque d'un nouvel AVC ne diminuait pas avec un traitement par deux antiagrégants en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique ou une monothérapie par clopidogrel.

a. Synthèse méthodique avec méta-analyse ayant inclus 7 RCT d'une durée minimale d'un an, portant au total sur 39.574 patients. Les études ayant utilisé des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à 325 mg étaient exclues. Un traitement par deux antiagrégants ne diminuait pas de manière statistiquement significative le risque d'un nouvel AVC en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique ou par clopidogrel (comparé à l'acide acétylsalicylique: RR = 0,89; IC à 95 % 0,78 à 1,01; comparé au clopidogrel: RR = 1,01; IC à 95 % 0,93 à 1,08). 3 études ont évalué l'association d'acide acétylsalicylique + clopidogrel et 3 études ont évalué l'association d'acide acétylsalicylique + dipyridamole. L'usage de deux antiagrégants était associé à un plus grand risque d'hémorragie intracrânienne, par rapport au clopidogrel seul (RR = 1,46; IC à 95 % 1,17 à 1,82). En comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique, le traitement combiné n'aboutissait pas un risque plus élevé d'hémorragies (RR = 0,99; IC à 95 % 0,70 à 1,42).

Une étude chinoise récente contredit partiellement ces données: menée chez des patients ayant un AIT ou un AVC ischémique limité, elle a constaté une diminution significative du risque d'un nouvel AVC à court terme avec l'association d'acide acétylsalicylique + clopidogrel, en comparaison avec une monothérapie par acide acétylsalicylique[a, 4]. Par contre, le type d'AVC observé chez les patients asiatiques diffère de celui observé dans les populations occidentales. Des sténoses intracrâniennes sont plus fréquentes par exemple.

a. Une RCT menée en Chine a randomisé 5.170 patients, dans les 24 h suivant l'apparition d'un AIT ou d'un AVC limité, entre un traitement de 90 jours avec 75 mg d'acide acétylsalicylique + clopidogrel (300 mg le jour 1, suivi de 75 mg dès le jour 2) et un traitement avec 75 mg d'acide acétylsalicylique + placebo. Dans le groupe ayant reçu le clopidogrel, l'acide acétylsalicylique était arrêté après 21 jours. Après 90 jours, dans le groupe traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique, on a observé significativement moins d'AVC (8,2 % contre 11,7 %, HR = 0.68; IC à 95 % 0,57 à 0,81). Il n'y avait pas de différence au niveau du nombre d'hémorragies pendant cette courte période de suivi.

Une synthèse méthodique a étudié l'efficacité des β-bloquants dans la prévention secondaire d'AVC et d'AIT (indépendamment d'un traitement contre l'hypertension)[5]. On n'a pas constaté de différence statistiquement significative sur les critères d'évaluation AVC, mortalité et évènements cardio-vasculaires[a]. En ce qui concerne l'aténolol de courte durée d'action, des données antérieures suggéraient déjà qu'il protègerait moins bien contre un AVC que d'autres traitements antihypertenseurs[6].

a. Synthèse méthodique incluant 2 RCT qui ont comparé l'aténolol à raison de 50 mg avec un placebo chez 2.193 patients après un AVC ou un AIT (indépendamment de la présence éventuelle d'une hypertension). L'aténolol n'est pas associé à une réduction statistiquement significative du risque d'AVC fatal ou non fatal, en comparaison avec le placebo (RR 0,94, IC à 95 % 0,75 à 1,17). On n'a pas non plus observé de différence significative sur les autres critères d'évaluation (mortalité, infarctus du myocarde, mortalité cardiaque et évènements vasculaires majeurs).

Dans leur mise à jour du *NHG standaard Beroerte*, les auteurs modifient leur avis concernant l'usage d'antiagrégants[7] en prévention secondaire d'AVC. Chez les patients présentant un AIT ou un AVC sans cardiopathie emboligène, un traitement par acide acétylsalicylique et dipyridamole est recommandé. Les auteurs se fondent sur l'étude ESPRIT et 2 méta-analyses après la parution de cette RCT, dont il ressort que le dipyridamole a un effet modeste dans la prévention secondaire des évènements cardio-vasculaires. Les auteurs estiment que cet effet modeste est significatif d'un point de vue clinique.

La prise en charge chirurgicale

Dans deux études randomisées, la fermeture d'un foramen ovale perméable ne s'avère pas supérieure à un traitement uniquement médicamenteux. Dans l'étude RESPECT, 980 patients ayant eu un AVC cryptogénique ont été randomisés entre un traitement médicamenteux (anticoagulants ou antiagrégants) et une prise en charge chirurgicale consistant en la fermeture d'un foramen ovale perméable[8]. Après un suivi de 2,6 ans en moyenne, on n'a pas observé de différence au niveau du critère d'évaluation primaire ; AVC ou mortalité[a]. Dans la deuxième étude, l'étude PC, 414 patients ont été randomisés[9]. Après 4 ans, on n'a pas constaté de différence statistiquement significative sur le critère d'évaluation primaire de mortalité, AVC ou thromboembolie périphérique[b]. Déjà dans l'étude CLOSURE publiée antérieurement, la fermeture d'un foramen ovale perméable n'était associée à aucun bénéfice.

a. Etude RESPECT: RCT ayant assuré le suivi de 980 patients pendant en moyenne 2,6 ans. Dans l'analyse en intention de traiter, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux et le groupe ayant subi une fermeture de foramen ovale perméable par voie transcutanée (HR 0.49; IC à 95 % 0.22 à 1.11; p = 0.08). On n'a pas observé de différence statistiquement significative en ce qui concerne les effets indésirables. Dans le groupe du traitement médicamenteux, 46,5 % n'avaient reçu que de l'acide acétylsalicylique, 25,2 % avaient reçu de la warfarine et 14 % du clopidogrel. Les patients ayant subi l'intervention chirurgicale ont également reçu, après l'intervention, un traitement par antiagrégants, consistant pendant le premier mois en une association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique. Il n'est pas clair si les patients dans cette étude avaient reçu encore d'autres médicaments (tels que des statines p. ex.).

b. Etude PC: RCT ayant randomisé 414 patients pendant 4 ans entre un traitement médicamenteux et une fermeture de foramen ovale perméable par voie transcutanée. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire de mortalité, AVC ou thromboembolie périphérique (HR 0,63; IC à 95 % 0,24 à 1,62 p = 0,34). Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative en ce qui concerne les effets indésirables. Le traitement antithrombotique des patients dans le groupe traité par médicaments était déterminé par le médecin traitant et consistait en des antiagrégants ou des anticoagulants. Dans le groupe ayant subi l'intervention chirurgicale, le traitement consistait en de l'acide acétylsalicylique pendant au moins 5 mois avec de la ticlopidine ou du clopidogrel pendant 1 à 6 mois. Il n'est pas clair si les patients dans cette étude avaient reçu encore d'autres médicaments (tels que des statines p. ex.).

Dans une mise à jour précédente (2012), nous avions déjà discuté les résultats de l'étude SAMMPRIS dont il ressortait que la mise en place d'un stent en cas de sténose intracrânienne chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT est défavorable. Les résultats après 2 ans de suivi le confirment: le pourcentage d'AVC

ou de mortalité était de 14,1 % dans le groupe du traitement médicamenteux, contre 20,6 % dans le groupe après mise en place d'un stent[10].

Références

1. Hill MD. ACP Journal Club: review: a dichotomized ABCD2 score has limited ability to predict stroke risk </= 90 days after TIA. Ann Intern Med 2013;158:Jc12. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-02012.
2. Kamel H. Subclinical Atrial Fibrillation Is Common in Patients with Cryptogenic Stroke NEJM Journal Watch 2013, April 30. Comment on: Cotter PE et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. Neurology 2013 Apr 23; 80:1546. (http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828f1828), DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
3. Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:463-70. DOI: 10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00006.
4. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369:11-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
5. De Lima LG, Soares BG, Saconato H, et al. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD007890. DOI: 10.1002/14651858.CD007890.pub2.
6. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2014.
7. Beusmans G, Van Noortwijk-Bonga H, Risseeuw N, et al. NHG-Standaard Beroerte. Huisarts Wet 2013;56:626-38.
8. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013;368:1092-100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.
9. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013;368:1083-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.
10. Kamel H. Medical Therapy Beats Intracranial Stenting Even Over the Long Term NEJM Journal Watch 2013, December 3. Comment on: Derdeyn CP et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of a randomised trial. Lancet 2013 Oct 26; [e-pub ahead of print]. (http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62038-3/fulltext).

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse

Chez les patients atteints d'un AVC lacunaire, le rajout de **clopidogrel** à l'aspirine ne représente aucun bénéfice en termes de diminution du risque d'un nouvel AVC[a]. Cette association augmente cependant significativement le risque d'hémorragies et de mortalité. Les AVC lacunaires représentent un quart de tous les AVC ischémiques et sont provoqués par l'occlusion de petits vaisseaux sanguins.

a. Dans cette RCT, 3.020 patients atteints d'un infarctus lacunaire symptomatique (confirmé par IRM) ont été randomisés entre un traitement avec 75 mg de clopidogrel par jour et un placebo[1]. Les deux groupes recevaient 325 mg d'acide acétylsalicylique par jour. Après une période de suivi de 3,4 ans en moyenne, le risque d'un nouvel AVC n'était pas réduit dans le groupe traité par l'association (rapport de hasards = 0,92; IC à 95 % 0,72 à 1,16). Le risque d'hémorragies sévères était presque deux fois plus élevé chez les patients traités avec l'association (rapport de hasards = 1,97; IC à 95 % 1,41 à 2,71).

D'après une méta-analyse, une plus grande consommation **d'acides gras oméga-3**, grâce à des compléments alimentaires, par les patients atteints de maladies cardio-vasculaires, n'a pas d'effet protecteur contre l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux[a].

a. Une méta-analyse de 26 études de cohorte prospectives et 12 RCT a étudié l'effet de la consommation de poisson et d'acides gras oméga-3 sur l'incidence d'AVC[2]. Les études observationnelles ont étudié la consommation de poisson en prévention primaire; les études randomisées portaient sur des compléments alimentaires d'acides gras oméga-3, généralement en prévention secondaire (patients atteints de maladies cardio-vasculaires). Le risque relatif commun pour la prévention secondaire avec les compléments alimentaires était de 1,17 (IC à 95 % 0.99 à 1.38), le bénéfice n'était donc pas significatif. Pour les études en prévention primaire, le risque relatif commun était de 0,98 (IC à 95 % 0,89 à 1,08).

Il ressort de l'étude VITATOPS que l'association de **vitamine B + acide folique** en prévention secondaire après un AVC n'est pas plus efficace que le placebo[3]. Une analyse de sous-groupe de cette étude a vérifié s'il y avait une interaction entre cette association et les antiagrégants [a,4]. Il ressort des résultats que cette association, lorsqu'elle était administrée à des patients ne recevant pas d'antiagrégants, diminuait bien le risque du critère d'évaluation primaire (AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire). En revanche, chez les patients qui prenaient des antiagrégants, on n'a pas observé de diminution du risque. De telles

analyses de sous-groupe ne fournissent toutefois pas de preuves, elles ne font que formuler des hypothèses.

a. Analyse de sous-groupe, non spécifiée au préalable, de l'étude VITATOPS, dans laquelle 8.164 patients ayant récemment eu un AVC ou un AIT, ont été randomisés entre un traitement avec une préparation de vitamine B (2 mg d'acide folique, 25 mg de vitamine B_6 et 500 µg de vitamine B_{12}) et un placebo[4]. La période de suivi durait en moyenne 3,4 ans. Chez les patients n'ayant pas reçu d'antiagrégants, la préparation combinée était associée, en comparaison avec le placebo, à une réduction statistiquement significative du risque de critère d'évaluation primaire (AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire); RH 0,76 (IC à 95 % 0,60 à 0,96). En revanche, chez les patients ayant reçu des antiagrégants, on n'a pas observé de différence avec la préparation combinée (RH 0,94, IC à 95 % 0,83 à 1,07).

Références

1. Manchak M, Holloway R. Adding clopidogrel to aspirin did not reduce recurrent stroke and increased bleeding in lacunar stroke. ACP Journal Club, December 2012. Comment on: SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med. 2012;367:817-24
2. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012 Oct 30;345:e6698
3. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAmins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:855-65
4. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012; 11: 512–20

Mise à jour prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse?

Après un AVC ou un AIT, un bon **contrôle tensionnel** est l'une des mesures à prendre pour réduire le risque d'un nouvel accident cardio-vasculaire. Il n'est pas clair à quel point ce controle doit être strict. L'analyse de données provenant de sous-groupes prédéfinis de l'étude PROFESS (telmisartan versus placebo chez des patients venant d'avoir un AVC ischémique) donne à penser qu'un contrôle tensionnel trop strict après un AVC ischémique pourrait s'avérer désavantageux[a]. Les patients ont été répartis sur 5 groupes à partir de la tension systolique moyenne obtenue durant l'étude: inférieure à 120 mmHg, de 120 à 130 mmHg, de 130 à 140 mmHg, de 140 à 150 mmHg ou supérieure à 150 mmHg. En comparaison avec les patients chez lesquels la tension obtenue se situait entre 130-140 mmHg, le risque d'un nouvel AVC était significativement plus grand dans les groupes dont la tension était inférieure à 120 mmHg, se situait entre 140-150 mmHg ou était supérieure à 150 mmHg. Chez les patients âgés (> 75 ans), le risque d'AVC suite à un contrôle tensionnel plus strict était encore plus prononcé. Ces données demandent à être confirmées par des études randomisant les patients entre les différentes valeurs tensionnelles cibles.

a. Dans l'étude PROFESS, 20.330 patients qui venaient d'avoir un AVC ischémique d'origine non cardiaque ont été randomisés entre un traitement à l'acide acétylsalicylique + dipyridamole contre un traitement au clopidogrel, et au telmisartan ou un placebo. La période de suivi durait en moyenne 2,5 ans. Les patients ont été répartis dans des groupes prédéfinis sur base de leur tension systolique moyenne pendant l'étude. Dans le groupe présentant des valeurs tensionnelles entre 130-140 mmHg, 6,8% (IC à 95% 6,1 à 7,4) des patients ont été affectés par un AVC récidivant (critère d'évaluation primaire). En comparaison avec ce groupe, le risque était plus élevé dans les groupes dont les valeurs tensionnelles étaient inférieures à 120 mmHg (HR 1,29; IC à 95% 1,07 à 1,56), se situaient entre 140-150 mmHg (HR 1,23; IC à 95% 1,07 à 1,41) ou dépassaient 150 mmHg (HR 2,08; IC à 95% 1,83 à 2,37). Chez les patients dont les valeurs tensionnelles étaient inférieures à 120 mmHg, le critère d'évaluation primaire survenait plus fréquemment chez les patients âgés de plus de 75 ans que chez les patients âgés de moins de 65 ans. De même, le critère d'évaluation secondaire combiné "AVC, infarctus du myocarde et décès d'origine vasculaire" survenait le moins fréquemment dans le groupe dont les valeurs tensionnelles se situaient entre 130-140mmHg. Ces analyses ont été corrigées pour les variables cliniques et démographiques[1].

Des méta-analyses antérieures, qui se basent essentiellement sur les résultats des études HPS et SPARCL, concluaient que les **statines** ne parviennent tout juste pas à diminuer significativement le nombre total d'AVC récidivants; le nombre d'AVC ischémiques diminue tandis que le nombre d'AVC hémorragiques augmente. Une analyse de sous-groupe de l'étude SPARCL révèle que l'effet de l'atorvastatine n'est pas influencé par la présence ou l'absence d'un diabète de type 2[a].

En raison des inquiétudes concernant l'augmentation du nombre d'AVC hémorragiques avec les statines dans le prévention secondaire après un AVC ou un AIT, une étude de cohorte rétrospective a été menée à grande échelle[3]. Dans cette étude observationnelle incluant 17.872 patients, on n'a pas constaté d'augmentation du nombre d'AVC hémorragiques[b].

a. L'analyse de sous-groupes prédéfinis de l'étude SPARCL ne révèle pas de différence d'effet statistiquement significative entre les patients présentant un diabète de type 2 ou non. Les patients diabétiques ont 19.6% de risques de refaire un AVC ischémique dans les 5 ans suivant un premier AVC. Ce risque diminue jusqu'à 12.9% sous traitement à l'atorvastatine 80 mg (p=0,04). Même chez les patients sans diabète de type 2, on constate une réduction du risque: de 9.9% à 8.6% (p=0,13). D'après l'analyse statistique, il n'y a pas de différence d'effet entre les deux groupes (p=0,49)[2].

b. Les investigateurs ont évalué 6 banques de données et identifié 8.936 patients âgés de plus de 66 ans qui avaient eu un AVC et auxquels on avait prescrit une statine. Pour chaque patient, ils ont trouvé un témoin n'ayant pas reçu de statine. Sur une période de 4.2 années, 213 cas d'hémorragies intra-cérébrales ont été constatés au total, le pourcentage étant plus petit dans le groupe ayant reçu une statine (2,94 contre 3,71 épisodes sur 1000 années-patients). Ceci correspond à un rapport de hasards de 0,87 pour le traitement par les statines (IC à 95% 0,65 à 1,17)[3].

Y a-t-il de nouvelles données concernant la chirurgie?

Le placement d'un **stent** en cas de sténose intracrânienne chez les patients ayant fait un AVC ou un AIT s'avère désavantageux. Une RCT récente ayant comparé le placement d'un stent + traitement médicamenteux avec un traitement médicamenteux seul a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation du nombre d'AVC ou de décès (14,7 contre 5,87%) dans le groupe de patients ayant reçu un stent[a.]

a. RCT dans laquelle 451 patients ont été randomisés entre un traitement médicamenteux et un « traitement médicamenteux + placement de stent ». Le pourcentage d'AVC ou de mortalité 30 jours après inclusion dans l'étude s'élevait à 14.7% dans le groupe de patients ayant reçu un stent, contre 5.8% dans le groupe n'ayant reçu que le traitement médicamenteux (p=0.002). Pour cette raison, l'étude a été interrompue prématurément[4]. La sténose intracrânienne est universellement une cause fréquente d'AVC, sauf chez les blancs où elle est à l'origine de seulement 1% des AVC[5].

Lorsqu'un **foramen ovale perméable** est constaté chez les patients suite à un AVC ou un AIT, la fermeture percutanée ne présente pas de plus-value par rapport au seul traitement médicamenteux[6].

Références

1. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S et al. for the PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. JAMA 2011; 306: 2137-44.

2. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial. Arch Neurol 2011; 68:1245-51.

3. Hackam DG, Austin PC, Huang A, et al. Statins and intracerebral hemorrhage. Arch Neurol 2012; 69: 39-45.

4. Chimowitz MI, LynnMJ, Derdeyn CP, et al. for the SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2011;365: 993-1003.

5. Gorelick PB, Wong KS, et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. Stroke 2008, 39:2396-9.

6. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al for the CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012;366:991-9.

Mise à jour prévention secondaire des AVC

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Antiagrégants
Dipyridamole + acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique
Une étude de non infériorité japonaise, menée en double aveugle, a comparé pour la première fois le traitement combiné 'dipyridamole + acide acétylsalicylique' avec de l'acide acétylsalicylique dosé de manière adéquate (81 mg/jour)[1]. Les récidives d'AVC étaient plus fréquentes dans le groupe traité par dipyridamole que dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique, mais la différence n'était pas significative[a]. Le risque d'hémorragies était comparable dans les deux groupes, mais les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe traité par dipyridamole (principalement des céphalées). Les auteurs expliquent ces résultats négatifs par la fréquence plus faible que prévue des récidives d'AVC, en particulier dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique, ce qui fait que le pouvoir statistique n'était peut être pas suffisant pour démontrer la non-infériorité, et par la trop courte durée du traitement (1,3 ans en moyenne). Ils concluent que, malgré les résultats négatifs de cette étude, il reste suffisamment d'arguments en faveur de la supériorité du traitement combiné par rapport à la monothérapie à l'acide acétylsalicylique. Ces arguments reposent toutefois sur des données issues d'études ayant examiné de trop faibles doses d'acide acétylsalicylique et dont la méthodologie était de qualité incertaine (voir Fiche de transparence). L'acide acétylsalicylique en monothérapie reste le premier choix dans cette indication[2].

a. Dans cette RCT randomisée, en double aveugle, 1.294 patients ayant des antécédents d'AVC dans les 6 mois précédents et présentant au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaires supplémentaires, étaient randomisés entre un traitement avec l'association fixe 'dipyridamole (libération prolongée) - acide acétylsalicylique' (200/25 mg, 2 x par jour) et une monothérapie à l'acide acétylsalicylique (81 mg, 1 x par jour). 6,9% des patients ayant reçu le traitement combiné ont eu une récidive d'AVC, contre 5% dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique (HR: 1,47; IC à 95% de 0,93 à 2,31); la limite présupposée de non-inferiorité n'a donc pas été atteinte. On n'a pas non plus constaté de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires. Les effets indésirables étaient significativement plus fréquents avec le traitement combiné qu'avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie (p = 0,04). La fréquence des hémorragies majeures, et des hémorragies mineures ayant un impact clinique était comparable dans les deux groupes [1].

Cilostazol
Une méta-analyse[3] de 2 études portant sur le cilostazol, un inhibiteur des phosphodiestérases (commercialisé dans certains pays comme médicament dans la claudication, mais non disponible en Belgique) a démontré un effet positif significatif en faveur du cilostazol, en comparaison à l'acide acétylsalicylique, sur l'incidence du critère d'évaluation cardio-vasculaire combiné (récidive d'AVC, infarctus du myocarde ou mortalité cardio-vasculaire)[a]. Le traitement au cilostazol était associé à moins d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes que le traitement à l'acide acétylsalicylique. Par contre, le cilostazol était associé à un nombre significativement plus grand d'autres effets indésirables mineurs. Le cilostazol n'a pas encore été étudié dans cette indication auprès de populations non asiatiques.

a. Cette synthèse de Cochrane incluait 2 études menées respectivement en Chine et au Japon, et portant au total sur 3.477 patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT. Chez les patients traités au cilostazol (100-200 mg 2 x par jour), l'incidence du critère d'évaluation combiné (morbidité et mortalité cardio-vasculaires) était significativement plus faible que dans le groupe d'acide acétylsalicylique (81-100 mg 1 x par jour) (RR: 0,72; IC à 95% de 0,57 à 0,91). En ce qui concerne les composantes individuelles de ce critère d'évaluation, les différences entre les deux groupes n'étaient (tout juste) pas significatives. Le cilostazol était moins fréquemment associé à des AVC hémorragiques (RR: 0,26; IC à 95% de 0,19 à 0,55) et des hémorragies extracrâniennes (RR= 0,74; IC à 95% de 0,61 à 0,90); mais il était plus fréquemment associé à d'autres effets indésirables mineurs (céphalées, palpitations, troubles gastro-intestinaux) (RR= 1,66; IC à 95% de 1,51 à 1,83)[3].

Vitamine E

Il ressort d'une méta-analyse de RCT dans la prévention primaire et secondaire d'accidents cardio-vasculaires, que les suppléments de vitamine E n'ont aucun impact sur le risque d'AVC[4]. On a observé un effet positif en ce qui concerne le risque d'AVC ischémique, mais d'un autre côté, on a constaté une augmentation des AVC hémorragiques parmi les utilisateurs de vitamine E[a]. On n'a pas mené des analyses séparées pour la prévention primaire et secondaire, et aucune des études incluses a étudié spécifiquement l'efficacité de la vitamine E en prévention secondaire après qu'un AVC ait eu lieu.

a. Cette méta-analyse (N = 9, n = 118.765) a étudié l'impact des suppléments de vitamine E dans la prévention d'AVC; aussi bien chez des personnes ayant déjà eu un AVC ou un autre accident cardio-vasculaire, que chez les personnes sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires, et aussi bien chez des personnes présentant un risque élevé d'AVC que chez des personnes présentant un faible risque d'AVC. Les résultats disponibles ne concernent que la population dans sa globalité. Bien que les consommateurs de vitamine E présentaient significativement moins d'AVC ischémiques (RR= 0,90; IC à 95% de 0,82 à 0,99), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des AVC tous types confondus (RR= 0,98; IC à 95% de 0,91 à 1,05), car l'utilisation de vitamine E était associée à une augmentation significative du nombre d'AVC hémorragiques (RR= 1,22: IC à 95% de 1,00 à 1,48)[4].

Références

1. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y et al. The Japanese Aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. Cerebrovasc Dis 2011;31:601-13.

2. Anonymous. Japanische Studie mit Aggrenox seit einem Jahr unveröffentlicht… Kein Hinweis auf Vorteil gegenüber ASS allein, aber Risikosignal. Arzneitelegramm 2010;41:48-9.

3. Kamal Ak, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD008076. DOI: 10.1002/14651858.CD008076.pub2.

4. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c5702.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Juin 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de mai 2007, ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2009 à juin 2010 inclus.

Messages essentiels

- Cette Fiche de transparence ne traite pas de la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez des patients atteints de fibrillation auriculaire ou de cardiopathie emboligène.
- Etant donné le risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un premier épisode d'AVC, un traitement préventif médicamenteux s'impose.
- Le risque d'affections cardiaques chez ces patients justifie aussi une prise en charge renforcée du risque cardio-vasculaire global (surtout le tabagisme, l'hypertension et les troubles lipidiques).
- La place de l'acide acétylsalicylique, à la dose de 75 à 100 mg, a déjà été clairement établie après un AVC ou un AIT.
- Il n'est pas prouvé que le clopidogrel et le dipyridamole en monothérapie soient supérieurs à l'acide acétylsalicylique dans cette indication.
- L'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel ne semble pas supérieure à une monothérapie d'acide acétylsalicylique ou de clopidogrel.
- L'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole semble avoir un léger avantage en ce qui concerne les récidives d'AVC, mais pas en ce qui concerne la mortalité. Un bénéfice de cette association par rapport au clopidogrel n'a pas été démontré.

Table des matières

Messages essentiels
Résumé et conclusions 3
1. Définition et épidémiologie 4
2. Evolution naturelle – Objectif du traitement médicamenteux 5
3. Critères d'évaluation pertinents pour l'évaluation du traitement 6
4. Traitement 6
4.1. Prise en charge non médicamenteuse 6
4.2. Traitement médicamenteux 7
4.2.1. Antiagrégants et antithrombotiques 7
4.2.1.1. Traitement médicamenteux versus placebo *7*
4.2.1.2. Comparaison de monothérapies entre elles *9*
4.1.1.3. Associations versus monothérapie *10*
4.2.2. Prise en charge médicamenteuse d'autres facteurs de risque 13
4.2.2.1. Tension artérielle *13*
4.2.2.2. Lipides *14*
4.2.2.3. Homocystéine *14*
4.2.2.4. Diabète sucré *15*
4.2.2.5. Ménopause *15*
4.3. Traitement invasif versus prise en charge médicamenteuse 15
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement significatives 17
6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux 19
Références 22

Résumé et conclusions

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent un problème de santé important dans notre population vieillissante, non seulement à cause de la mortalité, mais aussi en raison des séquelles importantes telles l'hémiplégie et l'aphasie. Etant donné le risque élevé de récidive après un premier épisode d'AVC et que le risque d'AVC dans l'année suivant un accident ischémique transitoire (AIT) s'élève à 12%, un traitement préventif s'impose.
Cette Fiche de transparence traite de la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez des patients présentant un rythme cardiaque normal. En ce qui concerne la prévention secondaire d'AVC chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, nous renvoyons à la Fiche de transparence «Prise en charge de la fibrillation auriculaire».

Il ressort des RCT qu'il faut traiter environ 80 patients après un AVC ou un AIT par *acide acétylsalicylique* (n'importe quelle dose) par an pour éviter une seule complication vasculaire. Le risque d'effets indésirables de l'acide acétylsalicylique doit être mis en balance avec le bénéfice. Même les doses plus faibles d'acide acétylsalicylique (75 à 300 mg) augmentent le risque d'hémorragies gastriques et intestinales et d'hémorragies centrales. Chez environ 1 patient sur 100 traités par acide acétylsalicylique pendant 28 mois, une hémorragie gastro-intestinale surviendra. Même avec la faible dose actuelle de 160 mg par jour ou moins, le risque d'hémorragies gastro-intestinales reste accru. En l'absence de preuves rigoureuses, le consensus est de recommander des doses entre 75 à 100 mg dans la prévention secondaire après un AVC ou un AIT.

La question fondamentale qui se pose pour la pratique est de savoir si les alternatives à l'acide acétylsalicylique sont plus efficaces, voire plus sûres.
L'administration d'*anticoagulants coumariniques* (quelle que soit la valeur recherchée de l'INR) ne se justifie pas dans la prévention secondaire des AVC chez des patients sans fibrillation auriculaire ou valvulopathies.
Chez les patients ayant présenté un AVC ou AIT, il n'existe aucune étude ayant comparé le *clopidogrel* à un placebo. Seule une étude compare le clopidogrel à l'acide acétylsalicylique, et de plus dans un groupe de patients très hétérogène. La place exacte du clopidogrel n'est dès lors pas claire; il n'est considéré comme alternative à l'acide acétylsalicylique que lorsque celui-ci n'est pas supporté.
En ce qui concerne la *ticlopidine*, dont l'efficacité a été prouvée par rapport au placebo, il ressort d'études comparatives qu'elle peut être considérée comme équivalente à l'acide acétylsalicylique. La ticlopidine a des effets indésirables hématologiques sévères bien connus: dépression médullaire (surtout neutropénie) et purpura thrombotique thrombocytopénique avec risque d'hémorragies graves.
Le dipyridamole en monothérapie n'a qu'une efficacité limitée et on ignore si le dipirydamole est aussi efficace que l'acide acétylsalicylique.

Le clopidogrel, la ticlopidine et le dipyridamole ont tous comme condition de remboursement «*patients présentant un infarctus cérébral thrombo-embolique malgré un traitement par acide acétylsalicylique*», bien qu'il n'y ait pas d'études disponibles à ce sujet.

L'association d'acide acétylsalicylique et d'autres antiagrégants apporte-t-elle un bénéfice supplémentaire?
Dans quelques études, l'*association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique* a été plus efficace que l'acide acétylsalicylique en termes de réduction du nombre de récidives. Cette association entraîne souvent des effets indésirables, est plus coûteuse et n'est pas plus efficace en termes de réduction de la mortalité. Un bénéfice de cette association par rapport au clopidogrel n'a pas été démontré.
Les études concernant l'association d'*acide acétylsalicylique et de clopidogrel* sont limitées en nombre et un bénéfice de cette association par rapport à une monothérapie de clopidogrel ou d'acide acétylsalicylique n'a pas été démontré. Le risque d'hémorragie est plus important avec l'association.

Dans la prévention secondaire des AVC, il convient également de prendre en charge les facteurs de risque d'athérosclérose cardio-vasculaire, tels l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie en raison du risque cardio-vasculaire global fortement accru dans cette population. Des études d'observation réalisées plus spécifiquement dans le cadre de la prévention secondaire des AVC montrent qu'un contrôle strict de la tension artérielle et l'arrêt du tabagisme apportent un bénéfice supplémentaire. Les données concernant le contrôle des lipides et la prise en charge du diabète ne sont pas univoques. Il n'existe pas d'arguments que l'administration de médicaments réduisant le taux d'homocystéine ou l'administration d'estrogènes dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution soient utiles.

La place de la chirurgie dans la prévention secondaire après un AVC/AIT est déterminée en fonction du degré de la sténose. Si l'on opte pour la chirurgie, de meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'intervention a lieu dans les 2 premières semaines post AVC/AIT, mais après la phase aiguë.

1. Définition et épidémiologie

Un accident vasculaire cérébral (AVC) se caractérise par des symptômes et plaintes d'apparition rapide, dus à une perte des fonctions cérébrales (focale ou parfois globale), ceci sans indices plaidant pour une autre origine que vasculaire; les plaintes durent plus de 24h ou entraînent la mort.
Dans l'AVC ischémique, le tableau est le plus souvent dû à une insuffisance vasculaire (par ex. suite à un processus thrombo-embolique) et non à une hémorragie[1].
On parle d'accident ischémique transitoire (AIT) quand les plaintes et symptômes ont disparu dans les 24 heures. Depuis peu, le terme d'AIT est parfois réservé pour les plaintes ayant complètement disparu lors du premier contact médical[2].

L'incidence des AIT est difficile à déterminer avec précision étant donné que, dans beaucoup de cas, aucune aide médicale n'est demandée. Dans la population générale, l'incidence est estimée à 35 sur 100.000 personnes par an[3]. Les AIT surviennent à peu près autant chez les hommes que chez les femmes. L'incidence augmente fortement avec l'âge: de pratiquement 0 avant l'âge de 45 ans, à 24 pour 1000 patients par an dans la tranche d'âge de 75 ans et plus. Trois quarts des patients ayant présenté un AIT sont âgés de plus de 70 ans. Ces patients sont souvent déjà suivis par leur médecin traitant pour une hypertension, un diabète sucré, une démence ou un épisode antérieur d'AIT[2].
En Grande-Bretagne, l'incidence des AVC dans la population générale est de 174-216 pour 100.000 personnes et l'AVC est responsable de 11% des décès[3]. Les accidents vasculaires cérébraux représentent la deuxième cause de mortalité dans le monde. L'incidence de ceux-ci diminue cependant dans les pays industrialisés grâce au développement de mesures préventives[4]. Environ 15 à 30% des patients ayant présenté un premier épisode d'AVC ont rapporté un AIT antérieur[3].

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement médicamenteux

Les patients ayant présenté un AIT ou un AVC avec des séquelles limitées présentent, sans traitement, un risque de 12% de faire un AVC avec un déficit neurologique permanent dans la première année, suivi d'un risque de 7% par an dans les années à venir, ce qui est environ sept fois le risque qu'ont les personnes du même âge sans antécédents semblables[2]. Un quart de ces AVC sont mortels[5].
Un AIT ou AVC est un indicateur de risque de pathologie vasculaire grave[2]: 20 à 40% des patients ayant présenté un AVC ou AIT sont atteints d'affections coronaires asymptomatiques[3]. Par conséquent, ces patients ont un risque cumulé d'infarctus, d'AVC et de mortalité vasculaire de 9% par an[3], et 3 fois plus de risque de décéder suite à une affection cardiaque que suite à un AVC avec un déficit neurologique permanent[2].
Il ressort d'une étude de suivi que 10 ans après un AIT, 60% des patients étaient décédés et 54% avaient refait un ou plusieurs AIT ou AVC. Après les 3 premiers mois, le risque de récidive diminuait sur les 3 années suivantes, et augmentait ensuite à nouveau (ce qui était dû au vieillissement mais aussi à une dégradation du mode de vie et à une mauvaise observance thérapeutique)[3].
Deux études de population prospectives récentes montrent l'importance d'un diagnostic et d'un traitement rapides des AIT et des AVC mineurs, afin de prévenir les récidives. Dans une première étude, on a démontré que le risque de récidives était le plus élevé dans les premières 24 heures suivant un AIT[a]. Les patients ayant un score $ABCD^{2}$[b] élevé présentaient un risque plus élevé de récidives[a]. Une deuxième étude révélait que le renvoi immédiat vers une "stroke clinic", une clinique spécialisée (ambulante), avec un diagnostic et un traitement rapides, diminuait significativement le nombre de récidives dans les 3 premiers mois suivant un AIT ou un AVC mineur[c].
Il n'est pas clair quelles sont les implications que cette étude menée dans un contexte typiquement britannique pourrait avoir au niveau de la prise en charge des AIT et des accidents mineurs au sein du système de santé belge. Il ne fait pas de doute qu'un diagnostic et un traitement rapides sont indiqués[52].

a. Cette étude a identifié 488 personnes ayant eu un AIT. Parmi ces patients, 59 ont eu une récidive dans le premier mois suivant leur AIT antérieur; 25 patients ont même eu une récidive dans les premières 24 heures après l'AIT précédent. Le risque de récidive d'AVC durant les premières 24 heures était donc de 5,0% (IC à 95% de 2,5 à 7,5%). Les patients dont le score $ABCD^{2}$ était supérieur à 4 présentaient un risque nettement accru de récidives d'AVC (le risque d'une attaque s'élevait à 2,0% en cas de score $ABCD^{2} \leq 4$, à 6,5% en cas de score = 5, à 11,8% en cas de score = 6, et à 33% en cas de score = 7 (p= 0,00025))[50].
b. Le score $ABCD^{2}$ est un score validé permettant d'évaluer le risque d'une attaque récidivante chez les patients ayant déjà eu un AIT. On additionne les scores obtenus sur cinq paramètres et l'on obtient ainsi un score allant de 0 à 7. Voici ces paramètres: âge (age: 0 si moins de 60 ans; 1 si 60 ans ou plus), pression artérielle (blood pressure: 0 si normale; 1 si ≥ 140/90 mmHg), présentation clinique (clinical features: 2 en cas de faiblesse musculaire unilatérale; 1 en cas de troubles de l'élocution; 0 pour les autres formes de présentation), durée des symptômes (duration: 0 si moins de 10 minutes; 1 si moins d'1 heure; 2 si durée d'1 heure ou plus) et présence de diabète (diabetes: 0 en cas d'absence de diabète; 1 en cas de présence de diabète)[51].
c. Cette étude britannique a comparé le renvoi direct vers une clinique spécialisée (ambulante) ou "stroke clinic", auquel cas le diagnostic et l'instauration du traitement étaient immédiats, avec une stratégie de renvoi plus informelle vers un centre qui se contentait de fournir des conseils thérapeutiques à la première ligne. Dans le deuxième cas, la durée entre l'évènement en soi et l'instauration d'un traitement était plus long. La stratégie de renvoi immédiat était associée à significativement moins de récidives dans les 3 premiers mois après un AIT ou un accident mineur (2% contre 10% (p = 0,0001)). On a également observé une diminution significative du nombre d'hospitalisations dues à des récidives; on n'a cependant pas constaté d'impact sur le nombre total d'hospitalisations, mais la durée en était par contre plus limitée dans le groupe de patients ayant été immédiatement renvoyés. Des données sur les effets à plus long terme font défaut.

L'objectif de la prévention secondaire après un AIT ou un AVC n'est donc pas seulement d'éviter une récidive, mais aussi de réduire le risque cardio-vasculaire global dans cette population à haut risque.

3. Critères d'évaluation pertinents pour l'évaluation du traitement

Les critères d'évaluation pertinents concernant l'évaluation des médicaments dans la prévention secondaire après un AIT ou un AVC sont:

- mortalité (en général et d'origine vasculaire)
- AVC récidivant, surtout avec des séquelles
- affections cardio-vasculaires générales
- l'aspect de sécurité: hémorragies causées par l'administration d'antiagrégants ou d'anticoagulants coumariniques

4. Traitement

La littérature consultée mentionne les traitements énumérés ci-dessous dans le cadre de la prévention secondaire post AVC/AIT. Ceci n'implique pas qu'une efficacité ait été démontrée pour tous ces traitements.

Prise en charge non médicamenteuse
- Arrêt du tabagisme
- Activité physique
- Alimentation
- Alcool

Traitement médicamenteux
- Antiagrégants et antithrombotiques
  - acide acétylsalicylique
  - dipyridamole
  - ticlopidine
  - clopidogrel
  - anticoagulants coumariniques
- Prise en charge médicamenteuse des autres facteurs de risque
  - tension artérielle
  - lipides
  - homocystéine
  - diabète sucré
  - ménopause

Traitement invasif
Endartériectomie de la carotide

4.1. Prise en charge non médicamenteuse

Un AIT ou un AVC est un indicateur d'une affection athérosclérotique; il est primordial d'insister sur les conseils non médicamenteux concernant la prévention cardio-vasculaire. Ceux-ci comportent l'arrêt du tabagisme, une activité physique suffisante, une alimentation saine ainsi qu'une lutte contre l'obésité.

Arrêt du tabagisme
L'arrêt du tabagisme est important en ce qui concerne le risque d'AVC/AIT: les fumeurs ont un risque 2 à 8 fois plus élevé de faire un AVC (en fonction du nombre de cigarettes fumées)[3]. On estime que pour 43 patients qui arrêtent de fumer après un AVC ou un AIT, un nouvel AVC est évité[3].

L'arrêt du tabagisme réduit en deux ans le risque (quasiment doublé) de faire un AVC jusqu'au niveau de risque des non-fumeurs. Ce bénéfice diminue cependant d'autant plus que le patient est âgé[6].

Activité physique
Il semble que l'activité physique réduise le risque d'accident vasculaire cérébral. Le manque d'activité physique doublerait le risque d'AVC[6].

Alimentation
Il ressort de l'étude Framingham que chez les hommes, la consommation journalière de fruits et légumes réduit le risque d'AVC. A chaque ajout de 3 portions journalières de 120 ml (en moyenne), le risque diminuait de 22% (RR de 0,78; IC à 95% de 0,62 à 0,98). Dans cette même étude, une association négative semblait exister chez les hommes entre la prise de graisse totale, de graisses saturées et de graisses mono-insaturées d'une part et le risque d'AVC ischémique d'autre part[6].
Dans une méta-analyse d'études d'observation prospectives, on a démontré un lien évident entre une consommation élevée de sel et le risque d'AVC et de maladies cardio-vasculaires. Bien que les études observationnelles ne permettent pas d'établir un lien causal, il semble indiqué de limiter la consommation de sel dans le cadre de la prévention cardio-vasculaire en général et dans le prévention d'AVC en particulier.

a. Cette méta-analyse a inclus 13 études d'observation portant au total sur 177.025 participants, la durée du suivi variait de 3,5 à 19 ans. La consommation élevée de sel était associée à un risque plus élevé d'AVC (RR: 1,23; IC à 95%: 1,06 à 1,43). Il y avait une hétérogénéité importante au niveau des mesures de la consommation de sel, et les auteurs estiment que, en raison des imprécisions dans les mesures de la consommation de sel, ces résultats sous-estiment sans doute la réalité[58].

Alcool
Une consommation prolongée de plus de 4 verres d'alcool par jour augmente le risque d'hémorragie cérébrale et d'hémorragie méningée dans des populations diverses. Il n'existe pas suffisamment de preuves qu'une consommation récente d'alcool augmenterait le risque d'infarctus cérébral ou d'hémorragie cérébrale. Les résultats divergents sont probablement dus à des différences de race ou de caractéristiques de la population qui déterminent de manière importante l'effet de la consommation d'alcool[6]. Il est cependant possible que la consommation limitée d'alcool ait un effet protecteur[3].

4.2. Traitement médicamenteux

4.2.1. ANTIAGREGANTS ET ANTITHROMBOTIQUES

◇ Traitement médicamenteux versus placebo

Antiagrégants (en tant que groupe) versus placebo
En traitant 1000 patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT (sans cardiomyopathie emboligène) par des antiagrégants, 10 AVC non fatals, 2 à 3 infarctus aigus du myocarde non fatals et 6 décès ont été évités par an[5]. Les antiagrégants étudiés sont l'acide acétylsalicylique, le dipyridamole, la ticlopidine et la sulfinpyrazone[7].

Acide acétylsalicylique versus placebo
L'acide acétylsalicylique (50 mg à 1500 mg) entraîne une diminution du risque de faire un AIT ou AVC de 20 à 30% chez des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé (parmi lesquels des patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC). Dans ce groupe à risque, l'efficacité de doses inférieures à 75 mg par jour est moins convaincante[a]. L'acide acétylsalicylique (50 mg à 325 mg) diminue en outre la mortalité chez les patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT[b]. Il existe cependant des études positives avec de faibles doses d'acide acétylsalicylique versus placebo spécifiquement chez des patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC (d'origine non cardiaque). Il fallait traiter environ 80 patients par acide acétylsalicylique par an pour éviter une seule complication vasculaire[c].

a. Une méta-analyse incluant 65 études et portant sur un total de 59.395 patients a démontré chez des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé (parmi lesquels des patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC) que l'acide acétylsalicylique (50 mg à 1500 mg) à différentes doses est efficace dans la prévention d'événements vasculaires. Le traitement de 1000 patients à haut risque par acide acétylsalicylique diminue d'un tiers le nombre annuel d'accidents vasculaires (en chiffres absolus: 20 à 30 patients pour 1000), au prix d'un, voire deux accidents hémorragiques[8].
   Il ressort d'analyses de sous-groupes (3 études portant sur 3.655 patients) que des doses inférieures à 75 mg chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé ont une efficacité moins convaincante (75 mg vs placebo: réduction de 13% [SE: 8%; p=0,05]). Lors de la comparaison directe de doses ≥ 75 mg versus < 75 mg dans 3 études portant sur un total de 3.570 patients, aucune différence quant au nombre d'événements vasculaires n'a été observée[7].
b. Une méta-analyse de 6 RCT et portant sur un total de 6.300 patients avec des antécédents d'AVC ou d'infarctus aigu du myocarde (28% des patients également atteints de fibrillation auriculaire) a analysé l'efficacité et les effets indésirables de l'acide acétylsalicylique (< 325 mg). Pour des doses inférieures à 325 mg (50 mg à 325 mg) il faut traiter 67 patients avec des antécédents d'AVC ou d'infarctus aigu du myocarde pendant 3 à 52 mois pour éviter 1 décès (toutes origines) (RAR de 2% ± 3,1% après un suivi de 12 mois et 8,7% ± 6,3% après 20 mois de suivi)[9].

c. Une autre méta-analyse a regroupé les résultats de 10 études randomisées et contrôlées par placebo concernant le traitement de patients après un AIT ou un infarctus cérébral non invalidant d'origine non cardiaque. Les patients ont reçu différentes doses d'acide acétylsalicylique: < 100 mg, 300 à 325 mg, > 900 mg. Le risque absolu d'un infarctus cérébral ou d'un infarctus aigu du myocarde variait selon les études de 3,6% à 15,7% dans le groupe placebo. L'acide acétylsalicylique a diminué le risque d'affections vasculaires de 1,3%. Il faudrait traiter environ 80 patients par an pour éviter une seule complication vasculaire[6].

Ticlopidine versus placebo
La ticlopidine semble supérieure au placebo dans la prévention secondaire après AVC ou AIT[a].

a. Par rapport à un groupe contrôle, la ticlopidine entraîne une diminution du nombre d'événements vasculaires (infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité vasculaire) de 11,1% à 8,1% chez des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé (16% avec des antécédents d'AVC ou d'AIT)[5,7].

Clopidogrel versus placebo
Aucune étude comparant le clopidogrel et un placebo n'a été retrouvée, tant chez des patients avec des antécédents d'AIT ou d'AVC que chez des patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

Dipyridamole versus placebo ou contrôle
Le dipyridamole a, chez des patients atteints de diverses affections vasculaires artérielles, un effet limité sur le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (diminution d'environ 10%) mais la mortalité n'est pas influencée[a]. Dans une méta-analyse ayant inclus uniquement des patients avec des antécédents d'affection cérébro-vasculaire, une diminution à la limite de la signification statistique du nombre de récidives d'AVC (fatals ou non fatals) est trouvée[b]. En Belgique, seule la dose de 200 mg de dipyridamole à libération prolongée a l'indication de 'prévention secondaire d'accidents vasculaires cérébraux'.

a. Il ressort d'une méta-analyse de 19 études réalisées chez des patients atteints d'affections vasculaires artérielles diverses (dont 7 études réalisées chez des patients avec des antécédents d'AIT et d'AVC) que le dipyridamole (quelle que soit la dose ou le type d'affection vasculaire) ne diminue pas la mortalité par rapport au placebo. Le dipyridamole entraîne toutefois une diminution du nombre d'accidents vasculaires (mortalité vasculaire, AVC et infarctus aigu du myocarde non fatals ou hémorragies majeures) chez des patients atteints d'affections vasculaires artérielles (RR de 0,90; IC à 95% de 0,82 à 0,97). Dans les études le comparant au placebo, le dipyridamole n'entraîne pas une augmentation significative d'hémorragies extracrâniennes ou d'hémorragies extracrâniennes fatales[10].
b. Il ressort d'une étude portant sur 6.602 patients avec des antécédents d'affection cérébro-vasculaire que le dipyridamole diminue le nombre de récidives d'AVC (fatals et non fatals) de 18% mais l'IC à 95% va de 0,68 à 1 et la valeur p est de 0,046 (donc la signification ou la non signification dépend du mode d'évaluation). Le nombre d'AVC non fatals était inférieur dans le groupe recevant du dipyridamole, par rapport au groupe contrôle (OR à 0,75; IC à 95% de 0,59 à 0,94) mais la mortalité vasculaire n'a pas été influencée[11].

Dipyridamole + acide acétylsalicylique versus placebo ou contrôle
L'association de dipyridamole et de doses variables d'acide acétylsalicylique (50 à 1300 mg) réduit le risque d'accident vasculaire cérébral et le risque cardio-vasculaire par rapport au placebo en prévention secondaire mais n'influence pas la mortalité cardio-vasculaire[a,b].

a. Une revue Cochrane avec une méta-analyse de 15 études portant sur 13.380 patients parmi lesquels aussi des patients atteints d'une affection cérébro-vasculaire préexistante montre avec l'association une diminution du risque d'accident vasculaire (mortalité vasculaire, AVC et infarctus aigu du myocarde non fatals ou hémorragies majeures): OR à 0,74 (IC à 95% de 0,68 à 0,80). En ce qui concerne la mortalité cardio-vasculaire, aucune différence significative n'a été observée entre l'association et le placebo: (OR à 0,89; IC à 95% de 0,79 à 1,01)[10].
b. Une autre méta-analyse de 4 études (n=10.146 patients) donne des résultats dans les cas spécifiques de patients avec des antécédents d'affection cérébro-vasculaire. L'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique était associée à une diminution du risque d'AVC fatal et non fatal (sur une période de 24 à 72 mois, NNT=24; IC à 95% de 19 à 32) et d'infarctus aigu du myocarde (OR à 0,67; IC à 95% de 0,48 à 0,95) par rapport au groupe. La mortalité totale n'était pas influencée[11,12].

Anticoagulants coumariniques versus placebo chez des patients sans fibrillation auriculaire
Chez des patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT sans fibrillation auriculaire, les anticoagulants coumariniques ne sont pas supérieurs au placebo. Ces anticoagulants augmentent notamment le risque d'hémorragies intra- et extracrâniennes fatales, par rapport au placebo[a].

a. Une méta-analyse de 11 RCT chez des patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT sans fibrillation auriculaire n'a pas montré d'effet des anticoagulants coumariniques sur les accidents vasculaires ou sur la mortalité par rapport au placebo. De plus, une augmentation du nombre d'hémorragies intracrâniennes fatales (RA augmente de 2%; IC à 95% de 0% à 4%) et des hémorragies extracrâniennes majeures (RA augmente de 5%; IC à 95% de 3% à 7%) a été constatée[1].

◇ Comparaison de monothérapies entre elles

Acide acétylsalicylique à dose élevée versus à faible dose

L'efficacité des doses élevées d'acide acétylsalicylique est semblable à celle de doses faibles; l'efficacité de doses inférieures à 75 mg reste cependant incertaine[a,b]. Il n'est pas encore tout à fait clair s'il existe des différences significative entre des doses (très) élevées et des doses faibles d'acide acétylsalicylique quant à la survenue d'hémorragies majeures et gastro-intestinales[c].

Une revue systématique récente et les recommandations révisées de l'American College of Chest Physicians ACCP plaident en faveur d'une dose d'acide acétylsalicylique entre 75 et 100 mg par jour[43-45].

a. En ce qui concerne la survenue d'accidents vasculaires dans le groupe total de patients avec risque élevé d'accidents cérébro-vasculaires, il n'y a pas de différence significative entre la prise journalière de 500 à 1500 mg versus 160 à 325 mg versus 75 à 150 mg d'acide acétylsalicylique. Les doses inférieures à 75 mg n'ont pas montré de bénéfice significatif par rapport au placebo en ce qui concerne les accidents vasculaires. Les études qui ont comparé directement des doses inférieures à 75 mg à des doses ≥ 75 mg ne montrent pas de différences quant au nombre d'accidents vasculaires[7].
b. Il ressort d'une analyse sur l'effet dose-réponse de l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo chez des patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT (aussi des patients atteints de fibrillation auriculaire), que l'acide acétylsalicylique (50 mg à 1500 mg) a une RRR (réduction relative de risque) de 15% dans les récidives d'AVC (IC à 95% de 6% à 23%). Il n'y a pas de lien entre la dose et la réponse aux doses de 50 mg à 1500 mg. Le risque d'hémorragie n'a pas été évalué séparément[13].
c. Une méta-analyse de 24 études contrôlées randomisées a étudié le risque d'hémorragie gastro-intestinale chez des patients traités à long terme par l'acide acétylsalicylique. Les résultats montrent qu'une hémorragie gastro-intestinale est survenue chez environ 1 patient sur 100 traités par l'acide acétylsalicylique (à raison de 50 à 1.500 mg par jour) pendant 28 mois. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale était également augmenté avec des doses de 162,5 mg par jour ou moins. De plus, le risque d'hémorragie gastro-intestinale était aussi augmenté lors de la prise de préparations entériques (administrées à une dose de 50 à 1.500 mg par jour)[14,15].
Une méta-analyse de 31 RCT portant sur un total de 192.036 patients montre un risque d'hémorragie plus faible avec les doses inférieures à 100 mg par jour[16].
En termes d'effets indésirables, les études montrent que des doses élevées d'acide acétylsalicylique (500 à 1.500 mg) provoquent plus de troubles digestifs que des doses moyennes (75 à 325 mg). Il n'y a pas de différence en ce qui concerne les hémorragies majeures (intra- et extracrâniennes) ou gastro-intestinales[1].

Thiénopyridines versus acide acétylsalicylique

Dans une revue Cochrane ayant comparé des thiénopyridines (clopidogrel, ticlopidine) avec de l'acide acétylsalicylique chez des patients à risque cardio-vasculaire élevé, on a mené une analyse de sous-groupe chez les patients ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral ou une attaque ischémique transitoire. On n'a pas observé de bénéfice significatif au niveau du critère d'évaluation primaire combiné (accident vasculaire cérébral, infarctus aigu du myocarde, mortalité vasculaire) et on a observé une différence tout juste non significative au niveau de la fréquence d'accidents vasculaires cérébraux récidivants[a]. Le profil du clopidogrel semblait meilleur que celui de la ticlopidine en ce qui concerne les effets indésirables.

a. Cette revue Cochrane incluait 10 études portant au total sur 26.865 participants (dont 70% sont issus de l'étude CAPRIE sur le clopidogrel; les autres études portaient sur la ticlopidine). L'analyse de sous-groupe des patients ayant déjà eu un AVC ou une AIT (3 études, 11.649 patients) révèle une différence tout juste non significative entre les deux groupes (aussi bien en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire combiné (OR= 0,94; IC à 95% 0,85 à 1,03) qu'en ce qui concerne l'AVC seul (OR= 0,89; IC à 95% 0,80 à 1,00)). Le traitement au clopidogrel n'était pas associé à un risque accru de neutropénie, comparé à l'acide acétylsalicylique, contrairement à la ticlopidine[59].

- **Ticlopidine versus acide acétylsalicylique**

  L'acide acétylsalicylique et la ticlopidine peuvent être considérés comme à peu près équivalents[a,b] du point de vue de leur efficacité. La ticlopidine a des effets indésirables sévères bien connus, tels des troubles hématologiques, avec une dépression médullaire (surtout neutropénie) et avec un purpura thrombotique thrombocytopénique ou des hémorragies graves.

a. Chez des patients présentant un risque élevé d'accidents cardio-vasculaires occlusifs dont la plupart avaient présenté un AIT ou un AVC, aucune différence n'a été observée entre la ticlopidine et l'acide acétylsalicylique en ce qui concerne les accidents cérébro-vasculaires[7].
b. On ne trouve pas de différence entre la ticlopidine 500 mg et l'acide acétylsalicylique 650 mg sur une période de deux ans en ce qui concerne l'infarctus aigu du myocarde, l'AVC et la mortalité vasculaire[1].

- **Clopidogrel versus acide acétylsalicylique**
  Dans le cadre d'une prévention secondaire après un AVC ou un AIT, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel peuvent être considérés comme équivalents quant à leur efficacité en ce qui concerne le critère d'évaluation «mortalité cardio-vasculaire ou AVC non fatal ou infarctus aigu du myocarde non fatal»[a,c]. Ces deux médicaments entraînent également un risque semblable d'hémorragie[b]. Aucune étude n'a été retrouvée dans laquelle le clopidogrel serait apparu efficace chez un patient sous acide acétylsalicylique ayant fait une récidive d'AIT ou d'AVC.

    a. Dans l'étude CAPRIE, l'efficacité du clopidogrel (75 mg) est comparée à celle de l'acide acétylsalicylique (325 mg) chez 19.185 patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé (AVC ischémique récent, notamment 30% ou infarctus du myocarde ou artériopathie périphérique symptomatique). Chez ces patients, la réduction du risque de survenue du critère de jugement primaire (AVC ischémique, infarctus du myocarde ou décès vasculaire) est légèrement supérieure avec le clopidogrel, comparé avec l'acide acétylsalicylique (5,32% versus 5,83%; 200 patients doivent être traités pendant presque 2 ans pour éviter un seul critère d'évaluation supplémentaire)[4,17]. Seul le risque d'infarctus du myocarde diminue[18]. Une analyse approfondie de l'étude montre que la différence observée est liée à l'efficacité dans le sous-groupe de patients présentant une artériopathie périphérique.
    b. Les 2 groupes présentent autant d'hémorragies. Les hémorragies gastro-intestinales sont moins fréquentes dans le groupe traité par clopidogrel (hémorragies gastro-intestinales sévères: 0,49% dans le groupe clopidogrel par rapport à 0,71% dans le groupe acide acétylsalicylique). Le groupe clopidogrel a présenté plus d'éruptions cutanées sévères[4,17].
    c. Dans un sous-groupe de cette étude portant sur 6.431 patients ayant présenté un AVC, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre ces deux traitements en ce qui concerne l'incidence d'AVC et la mortalité[19].

Acide acétylsalicylique ou autre antiagrégants versus anticoagulants coumariniques
En ce qui concerne les récidives d'accident vasculaire cérébral, il n'y a pas de différence entre les antiagrégants (entre autres l'acide acétylsalicylique) et les anticoagulants coumariniques. En ce qui concerne l'innocuité (hémorragies majeures et mortalité), l'acide acétylsalicylique apporte un plus grand bénéfice par rapport aux anticoagulants coumariniques (surtout avec un INR recherché de plus de 3)[a,b].

    a. Une méta-analyse de 5 études portant sur un total de 4.075 patients montre un nombre plus élevé d'hémorragies majeures et une mortalité accrue avec des anticoagulants coumariniques (avec un INR recherché de plus de 3) par rapport aux antiagrégants (entre autres l'acide acétylsalicylique 30 à 1.300 mg) (RR de 9,02; IC à 95% de 3,91 à 20,8). En ce qui concerne les récidives d'AVC ischémiques, aucune différence n'a été retrouvée entre les anticoagulants coumariniques (indépendant de l'INR recherché) et les antiagrégants, dont l'acide acétylsalicylique spécifiquement 30 à 1.300 mg[20].
    b. Une étude supplémentaire a comparé l'acide acétylsalicylique (1.300 mg par jour) et un anticoagulant coumarinique (avec un INR recherché entre 2 et 3) après un AVC avec sténose d'une artère intracrânienne. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une mortalité accrue suite à des hémorragies dans le groupe traité par anticoagulants coumariniques[5].

Dipyridamole versus acide acétylsalicylique
Le dipyridamole en monothérapie semble aussi efficace que l'acide acétylsalicylique à faible dose (50 mg p.j.) mais il n'est pas clair que le dipyridamole soit aussi efficace que l'acide acétylsalicylique aux doses actuellement recommandées en prévention secondaire des AVC et AIT[a].

    a. Une revue Cochrane avec une méta-analyse de 3 études portant sur un total de 3.386 patients dont les trois quarts atteints d'une affection cérébro-vasculaire, ne montre avec le dipyridamole en monothérapie aucune différence quant au risque d'accident cardio-vasculaire OR 1,02 (IC à 95% de 0,88 à 1,18) et de mortalité cardio-vasculaire OR 1,07 (IC à 95% de 0,84 à 1,36)[10].
    98% des résultats proviennent de l'étude ESPS-2 qui a comparé 50 mg d'acide acétylsalicylique à 400 mg de dipyridamole[10]. L'efficacité de cette très faible dose d'acide acétylsalicylique n'est pas encore complètement établie. Les directives actuelles recommandent des doses entre 75 mg et 162,5 mg d'acide acétylsalicylique en prévention secondaire.

◇ Associations versus monothérapie

Clopidogrel + acide acétylsalicylique versus clopidogrel
Aucun argument ne permet de préférer l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel au clopidogrel en monothérapie. La seule étude contrôlée à large échelle chez des patients ayant fait un AVC/AIT, en comparant l'association à une monothérapie, n'a pas montré de diminution supérieure du risque en ce qui concerne les critères d'évaluation vasculaires[a]. L'association augmente cependant le risque d'hémorragies majeures et d'hémorragies mettant la vie en danger[b].

a. Une étude randomisée, contrôlée par placebo en double aveugle réalisée chez des patients ayant fait un AVC ou AIT ischémique récent et présentant un facteur de risque supplémentaire (antécédents d'AVC ischémique ou d'infarctus du myocarde, angor, diabète sucré ou artériopathie périphérique) a comparé l'association clopidogrel 75 mg + acide acétylsalicylique 75 mg par jour (n=3.797) et l'association clopidogrel 75 mg + placebo (n= 3.802). Le critère d'évaluation primaire était la combinaison d'AVC ischémique, d'infarctus du myocarde, de mortalité vasculaire et de réhospitalisation pour une ischémie aiguë (centrale, coronaire ou périphérique). Dans le groupe traité par acide acétylsalicylique et clopidogrel, 15,7% des patients ont atteint le critère d'évaluation primaire par rapport à 16,7% dans le groupe traité par clopidogrel (différence non significative)[21,22].
b. Des hémorragies mettant la vie en danger, entre autres intracérébrales, sont survenues chez 2,6% des patients traités par l'association, par rapport à 1,3% des patients traités uniquement par clopidogrel (augmentation du risque absolu de 1,3%; IC à 95% de 0,6 à 1,9). Un nombre plus élevé d'hémorragies majeures (définies comme accompagnées de séquelles persistantes) a été rapporté dans le groupe traité par l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel (différence du risque absolu: 1,36; IC à 95% de 0,86 à 1,86; p<0,0001), mais il n'y avait pas de différence quant à la mortalité, malgré le fait que les patients avec un risque élevé d'hémorragie aient été exclus[21,22].

Clopidogrel + acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique

La comparaison entre l'acide acétylsalicylique et l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique n'a pas fait l'objet d'études contrôlées réalisées spécifiquement chez des patients après un AVC/AIT, bien qu'il s'agisse d'une question très importante.

Une étude ayant inclus des patients à risque cardio-vasculaire élevé (parmi lesquels 25% ayant présenté un AVC et 12% un AIT) compare l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique à l'acide acétylsalicylique seul. Aucune différence quant au critère d'évaluation primaire (infarctus du myocarde, AVC ou mortalité cardio-vasculaire) n'a été observée. Une analyse de sous-groupe chez des patients avec des antécédents cardio-vasculaires avérés à montré un avantage limité dans le groupe traité par l'association. Un plus grand nombre d'hémorragies a été rapporté dans le groupe de l'association[a,b].

a. L'étude CHARISMA a comparé l'efficacité de l'association de clopidogrel (75 mg p.j.) et d'acide acétylsalicylique (75 à 162 mg p.j.) par rapport à l'acide acétylsalicylique seul chez des patients présentant soit une affection cardio-vasculaire avérée, soit plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires (durée médiane de traitement de 28 mois). L'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique dans ces conditions n'a pas été plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (une combinaison d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité cardio-vasculaire). Il a toutefois été suggéré, sur base d'une analyse de sous-groupes, que le clopidogrel en association avec l'acide acétylsalicylique pouvait avoir un faible effet bénéfique chez les patients avec une affection cardio-vasculaire avérée. Ces résultats étaient cependant à peine statistiquement significatifs (6,9% versus 7,9%; p= 0,046; NNT=100 pour 28 mois de traitement). L'incidence d'hémorragies modérées à graves était plus élevée avec l'association que dans le groupe placebo[23].
b. Les investigateurs de l'étude CHARISMA ainsi que l'auteur de l'éditorial s'y rapportant concluent qu'étant donné l'absence de bénéfice significatif et le risque accru d'hémorragie avec l'association, ainsi que le coût du clopidogrel, il n'est pas justifié d'associer le clopidogrel à l'acide acétylsalicylique en prévention des accidents cardio-vasculaires chez des patients avec un risque élevé d'accident cardio-vasculaire[23,24,25].

Dipyridamole et acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique

La plus récente mise à jour d'une revue Cochrane incluait déjà la grande étude ESPRIT. Cette méta-analyse de 13 études portant au total sur 13.380 patients présentant des troubles vasculaires n'a montré aucune différence significative entre l'association « dipyridamole + acide acétylsalicylique » et l'acide acétylsalicylique seul en ce qui concerne la mortalité vasculaire. En revanche, l'association s'est avérée significativement supérieure en ce qui concerne les accidents vasculaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant aux hémorragies (hémorragies extracrâniennes majeures ou fatales)[a].

L'étude ESPRIT précitée a montré un effet bénéfique limité du traitement par association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique, comparé à l'acide acétylsalicylique en monothérapie sur un critère d'évaluation composé morbidité et mortalité cardio-vasculaires[b]. La valeur de cette étude est limitée en raison du plan d'étude non en aveugle et de la dose variable d'acide acétylsalicylique (30-325 mg). L'association entraîne assez bien d'effets indésirables.

Les auteurs de l'étude ESPRIT ont publié également, en même temps que cette étude, une méta-analyse de 5 études comparant l'association à l'acide acétylsalicylique en monothérapie, spécifiquement après un TIA ou AVC. Cette méta-analyse a été répétée récemment, comportant cette fois des données individuelles de patients. Les deux analyses sont parvenues aux mêmes résultats. L'association "acide acétylsalicylique + dipyridamole" est limitée, mais significativement plus efficace qu'une monothérapie par l'acide acétylsalicylique, en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composé de la mortalité vasculaire et des accidents vasculaires cérébraux ou d'infarctus du myocarde non fatals. On n'a pas relevé de différences entre les deux groupes au niveau de la mortalité (que ce soit d'origine vasculaire ou toutes causes confondues)[c]. La dose correcte d'acide acétylsalicylique dans la prévention cardio-vasculaire reste l'objet de discussions.

On ne dispose cependant pas d'études comparant l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie à la dose actuellement recommandée dans la prévention cardio-vasculaire (75-100 mg). Plusieurs directives recommandent néanmoins cette association[53,54].

a. Méta-analyse de 13 études portant au total sur 13.380 patients présentant des troubles vasculaires. Aucune différence significative n'a été démontrée en ce qui concerne la mortalité vasculaire (RR 0,98; IC à 95%: 0,84 - 1,14). Il y avait en revanche une différence significative en ce qui concerne les accidents vasculaires (mortalité vasculaire, décès d'origine inconnue, IMA non fatal et AVC (RR= 0,87; IC à 95%: 0,79 - 0,96). Le nombre d'hémorragies extracrâniennes majeures et extracrâniennes fatales ne différait pas de manière significative (RR=1,08; IC à 95%: 0,75 - 1,54)[47].
b. Dans l'étude ESPRIT, une étude randomisée ouverte, l'association de dipyridamole (400 mg p.j. sous forme de préparation à libération prolongée) et d'acide acétylsalicylique (30 à 325 mg p.j., médiane de 75 mg) a été comparée à l'acide acétylsalicylique seul (30-325 mg p.j.) chez 2.763 patients ayant fait un AIT (1/3) ou un AVC (2/3) mineur (degré ≤ 3 sur l'échelle modifiée de Rankin) au cours des 6 mois précédents. Après un suivi moyen de 3,5 ans, l'association était de manière statistiquement significative plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (une combinaison de mortalité vasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal et d'hémorragie majeure): rapport de hasard: 0,80; IC à 95% de 0,66 à 0,98. Il faut traiter 104 (IC à 95% de 55 à 1006) patients par l'association de dipyridamole et d'acide acétylsalicylique par an pour éviter un seul critère d'évaluation. La validité de ces résultats est limitée parce que l'étude est sous protocole ouvert et qu'il n'a pas été tenu compte de la co-médication[28]. Les médecins participant à l'étude ont également décidé eux-mêmes du dosage d'acide acétylsalicylique: la moitié des patients a reçu une dose de 50 mg ou moins par jour et 44% des patients ont reçu une dose de 30 mg par jour[26,27].
   Le taux d'abandon s'élève à 34% dans le groupe traité par l'association, principalement en raison de céphalées, tandis que dans le groupe traité uniquement par acide acétylsalicylique, ce taux s'élève à 13%. Après un an, 25% des patients traités par l'association ont arrêté la thérapie combinée[28]. Le groupe traité uniquement par acide acétylsalicylique a présenté un plus grand nombre d'hémorragies majeures (pas d'analyse statistique). Les hémorragies mineures étaient plus fréquentes dans le groupe traité par la thérapie combinée (non significatif)[26,28].
c. Dans cette méta-analyse de 5 RCT (n = 7612), l'association d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole s'est avérée significativement plus efficace que l'acide acétylsalicylique seul, au niveau du critère d'évaluation primaire composé (mortalité vasculaire, AVC ou infarctus du myocarde non fatals) (risque relatif 0,82; IC à 95% de 0,74 à 0,91; sur base de données individuelles des patients: HR 0,82; IC à 0,72-0,92; NNT = 100 (pour 1 an. En ce qui concerne les éléments individuels de ce critère d'évaluation composé, les résultats dans l'analyse sur base des données individuelles des patients n'étaient significatifs que dans le cas des récidives d'AVC (HR 0,78; IC à 95% de 0,68 à 0,90), mais pas en ce qui concerne la mortalité vasculaire ou la survenue d'un infarctus du myocarde. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux traitements au niveau du critère d'évaluation « mortalité toutes causes confondues ». On ne dispose pas de données concernant les effets indésirables. Dans des analyses de sous-groupe (données individuelles des patients), on n'observe pas de différence significative entre les deux traitements dans les sous-groupes suivants: les patients ayant pris des doses d'aspirine supérieures à 75 mg par jour, les femmes, les patients ayant eu un AIT auparavant, les patients normotendus, les diabétiques et les personnes ayant des antécédents d'ischémie du myocarde. La majorité des patients dans cette analyse est issue de 2 études ayant utilisé des doses d'acide acétylsalicylique faibles, voire très faibles (dans l'étude ESPS-2, 50 mg par jour; dans l'étude ESPRIT, la moitié des patients prenait une dose de 50 mg par jour ou moins)[55,56,26,28].

Acide acétylsalicylique + dipyridamole versus clopidogrel

L'association d'acide acétylsalicylique à 25 mg (AAS) et de dipyridamole à 200 mg deux fois par jour, a été comparée au clopidogrel à 75 mg par jour (étude ProFESS). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne l'apparition de récidives d'AVC ou d'accidents cardio-vasculaires. Des hémorragies majeures (marginalement significatives) sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par l'association[a].

a. RCT portant sur 20.332 patients. Après un suivi de 2,5 ans en moyenne, une récidive d'AVC (critère d'évaluation primaire) est apparue chez 9,0% des patients du groupe « AAS + dipyridamole » et chez 8,8% des patients du groupe « clopidogrel » (HR= 1,01; IC à 95%: 0,92 - 1,11). Le critère d'évaluation secondaire composé (AVC, infarctus du myocarde, décès d'origine vasculaire) a été atteint par 13,1% des patients dans les deux groupes (HR= 0,99; IC à 95%: 0,92 - 1,07). Des hémorragies majeures sont survenues chez 4,1% des patients traités par « AAS + dipyridamole » contre 3,6% des patients dans le groupe « clopidogrel » (HR=1,15; IC à 95%: 1,00 – 1,32)[46].

4.2.2. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE D'AUTRES FACTEURS DE RISQUE

◇ Tension artérielle

Traitement antihypertenseur versus placebo:
La diminution de la tension artérielle diminue le risque d'AVC, d'infarctus aigu du myocarde et d'événements vasculaires majeurs chez des patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT[a]. La mortalité vasculaire et totale n'est pas influencée par les antihypertenseurs[a]. Cet effet protecteur est indépendant de la présence d'hypertension et du type d'AVC (ischémique ou hémorragique)[1].
Les diurétiques et l'association de diurétiques et d'un IECA semblent plus efficaces par rapport à une monothérapie par un IECA ou un β-bloquant. La question de savoir si les antihypertenseurs exercent un effet protecteur spécifique par classe n'a pas été suffisamment étudiée. Plus la diminution de la tension artérielle est grande, plus l'effet est important[a,b]. Il fallait traiter 40 patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT par des antihypertenseurs pendant 3 ans pour éviter un seul AVC. Chez les patients présentant une tension artérielle supérieure à 160 mm Hg, l'effet protecteur des antihypertenseurs est plus prononcé que chez les patients présentant une tension artérielle initiale inférieure[5].
Le traitement par le telmisartan durant 2,5 ans des patients ayant récemment présenté un AVC, associé à un traitement antihypertenseur et antiagrégant standard, n'entraîne pas une diminution de l'incidence de récidives d'AVC. On n'a pas non plus trouvé de différence, dans cette RCT contrôlée par placebo portant sur 20.332 patients (étude PRoFESS), quant à l'apparition d'accidents cardio-vasculaires et l'apparition de diabète[c].

a. Une méta-analyse portant sur un total de 15.527 patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT a analysé l'effet de différents antihypertenseurs par rapport au placebo. Sur une période moyenne de 3 ans, le risque absolu de récidive d'AVC a diminué de 11,5% à 9%, celui de l'infarctus aigu du myocarde de 4% à 3,2% et celui des événements vasculaires (AVC, infarctus aigu du myocarde et mortalité vasculaire) de 16% à 12,8%. La mortalité vasculaire et totale n'étaient pas influencées par les antihypertenseurs[1].
   Quatre classes d'antihypertenseurs ont été analysées séparément par rapport au placebo. Les IECA diminuaient le risque d'infarctus aigu du myocarde mais le risque d'AVC et d'accidents vasculaires n'était pas significativement diminué (méta-analyse de 2 études portant sur un total de 3.574 patients). Les diurétiques diminuaient le risque d'AVC et d'événements vasculaires mais le risque d'infarctus aigu du myocarde n'était pas diminué (méta-analyse de 3 études portant sur un total de 6.216 patients).
   L'association de diurétiques et d'IECA diminuait d'après 1 étude portant sur 3.544 patients, le risque d'AVC (OR à 0,55; IC à 95% de 0,48 à 0,68), d'infarctus aigu du myocarde (OR à 0,55; IC à 95% de 0,38 à 0,79) et d'événements vasculaires (OR à 0,58; IC à 95% de 0,45 à 0,69). En ce qui concerne les β-bloquants, aucune réduction significative du risque d'AVC, d'infarctus aigu du myocarde ou d'événements vasculaires n'a été trouvée (méta-analyse de 2 études portant sur un total de 2.193 patients).
b. La plus grande étude de cette méta-analyse est l'étude PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study), une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo d'une durée moyenne de 3,9 ans portant sur 6.105 patients avec des antécédents d'AVC ischémique ou hémorragique, ou d'AIT. Environ la moitié des patients présentait une hypertension, définie comme une pression systolique > 160 mm Hg ou une pression diastolique > 90 mm Hg). Environ 60% des patients étaient déjà sous traitement antihypertenseur, et un pourcentage important de patients était également traités par un antiagrégant (surtout l'acide acétylsalicylique). Avant la randomisation, il appartenait au médecin traitant de juger si pour son patient, une diminution intensive de la tension artérielle (par le périndopril 4 mg p. j. en association avec le diurétique indapamide 2,5 mg p. j.) ou une diminution plus prudente de la tension artérielle (par le périndopril seul) était indiquée. La tension artérielle moyenne des patients avant l'instauration du traitement (placebo ou traitement actif) dans le cadre de l'étude était en moyenne de 147/86 mm Hg. Par rapport au groupe placebo, la tension artérielle systolique/diastolique a diminué de 9/4 mm Hg dans le groupe sous «traitement actif». Ce traitement actif a entraîné une diminution statistiquement significative du risque d'AVC (critère d'évaluation primaire) et du risque d'accidents vasculaires majeurs (combinaison d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC non fatal et de décès d'origine vasculaire; un critère d'évaluation secondaire). Le choix entre un traitement par périndopril + indapamide, ou par périndopril seul, ne s'est pas fait de manière randomisée, ce qui constitue un problème dans la comparaison de ces deux groupes. Dans le groupe traité par périndopril + indapamide, le nombre d'hommes était relativement plus grand, l'âge moyen était moins élevé, la tension artérielle initiale était plus élevée et les patients étaient inclus plus rapidement dans l'étude après leur AVC par rapport au groupe traité uniquement par périndopril. Ceci augmente le risque de biais dans l'analyse des sous-groupes. Il apparaît dans l'étude PROGRESS que le risque d'AVC est diminué non pas tant par le périndopril, mais bien par l'indapamide, et que l'importance de la diminution de la tension artérielle est le facteur le plus important[29].
c. Après un suivi moyen de 2,5 ans, une récidive d'AVC (critère d'évaluation primaire) est survenue chez 8,7% des patients traités par le telmisartan et 9,2% des patients du groupe placebo (HR=0,95; IC à 95%: 0,87-1,04). Des accidents vasculaires majeurs sont survenus chez respectivement 13,5% et 14,4% des patients dans le groupe traité par le telmisartan et le groupe placebo (HR= 0,94; 95% BI: 0,87-1,01). En ce qui concerne l'apparition nouvelle de diabète, l'incidence était de 1,7% dans le groupe « telmisartan » et de 2,1% dans le groupe placebo (HR= 0,82; IC à 95%: 0,65 - 1,04)[48].

Contrôle strict versus contrôle moins strict de la tension artérielle
Aucune preuve ne peut être obtenue d'études d'observation quant à la valeur recherchée dans un traitement antihypertenseur[1]. Chez les patients présentant une sténose sévère connue des carotides ou des artères vertébrales, il est important de diminuer la tension artérielle avec prudence, vu que cela pourrait provoquer un AVC[1].

◇ Lipides

L'effet des statines sur le risque de récidive d'AVC ou d'AIT n'est pas univoque. L'étude récente SPARCL, contrôlée par placebo, montre une diminution significative du nombre de récidives d'AVC ischémiques sous traitement par atorvastatine à doses élevées; vu l'augmentation du nombre d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, aucune influence sur la mortalité n'a été constatée[a].
Dans une revue Cochrane concernant les hypolipidémiants en prévention secondaire d'AVC, le traitement par des statines était associé à une diminution tout juste non significative du nombre de récidives d'AVC chez les personnes ayant déjà eu un AVC ou un AIT; on a observé une diminution significative du nombre d'AVC ischémiques, mais aussi une augmentation significative du nombre d'AVC hémorragiques. On a toutefois observé, suite à une réduction du nombre d'accidents coronariens, une diminution significative du nombre d'accidents vasculaires graves. Il n'y avait cependant pas d'impact sur la mortalité totale[b].
On n'a observé aucun effet positif avec le traitement hypolipidémiant par des fibrates ou des estrogènes[b].
Dans la mise à jour la plus récente de Clinical Evidence, on affirme que l'usage de statines ne diminuait pas seulement significativement l'incidence des AVC ischémiques et des AVC en général, mais aussi la mortalité totale[a]. Cette affirmation repose sur une grande méta-analyse ayant inclus diverses études sur les statines, menées chez des populations hétérogènes, aussi bien dans la prévention primaire que secondaire. On n'a pas fait d'analyse séparée des patients ayant déjà eu un AVC ou une AIT. Il est donc difficile de se prononcer au sujet de l'effet des statines sur la mortalité totale en prévention secondaire (et primaire) des AVC.

a. Une RCT récente (étude SPARCL)[32] portant sur 4.731 patients avec des antécédents d'AVC ou d'AIT récents (1 à 6 mois avant la randomisation) a comparé l'atorvastatine à dose élevée (80 mg) à un placebo. L'étude a inclus des patients sans antécédents d'ischémie coronaire ou de fibrillation auriculaire et dont le taux de LDL-cholestérol variait entre 100 et 190 mg/dl. Une dose élevée d'atorvastatine diminue le nombre d'événements cardio-vasculaires. Sur une période moyenne de 4,9 ans, le nombre de sujets à traiter (NNT)dans l'AVC (fatal et non fatal) s'élève à 51 (IC à 95% de 28 à 817) et le NNT pour éviter un accident coronaire majeur s'élève à 58 (IC à 95% de 40 à 156)[33]. Ceci entraîne une diminution significative du nombre d'AVC ischémiques, mais le nombre d'AVC hémorragiques augmente significativement (augmentation du RA: 0,6%). La mortalité générale ne diminue pas (9,1% pour l'atorvastatine versus 8,9% pour le placebo; p=0,98)[34]. Par rapport au placebo (8,9%), le traitement par atorvastatine (17,5%) a été arrêté plus fréquemment en raison d'effets indésirables. Le groupe traité par atorvastatine a rapporté une augmentation des transaminases plus que triplée, par rapport au groupe placebo (2,2% versus 0,5%; p<0,001 NNH 59)[34].
b. Cette revue Cochrane incluait 5 études portant sur des statines en prévention secondaire chez les patients ayant déjà eu un AIT ou un AVC (n = 9224). La grande majorité des patients est issue des études récentes HPS et SPARCL. L'incidence des récidives d'AVC n'était tout juste pas significativement inférieure dans le groupe traité par les statines, comparé au groupe placebo (OR 0,88; IC à 95% de 0,77 à 1,00). On remarquera que le nombre d'AVC ischémiques était bien significativement moins élevé dans le groupe traité par les statines (OR 0,78; IC à 95% de 0,67 à 0,92), tandis que le nombre d'AVC hémorragiques était significativement plus élevé dans ce groupe (OR 1,72; IC à 95% de 1,20 à 2,46). Le nombre d'accidents vasculaires graves était significativement moins élevé dans le groupe traité par les statines (OR 0,74; IC à 95% de 0,67 à 0,81). Une seule étude a rapporté des chiffres de mortalité, et on n'y dénotait pas de différence significative entre les deux groupes. Les études avec les fibrates (N = 2; n = 627) et les estrogènes (N = 1; n = 582) n'ont révélé aucun effet significatif avec ces traitements hypolipémiants[57].
c. Cette méta-analyse a inclus 42 RCT portant au total sur 121.285 participants; la durée du suivi variait de 1 à 6 ans. L'analyse incluait aussi bien des études sur des statines en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Comparé au placebo ou à l'absence de traitement, l'usage de statines était associé à une diminution significative tant des AVC ischémiques (RR= 0,81; IC à 95% 0,69 à 0,94) que du nombre total d'AVC (RR: 0,84; IC à 95%: 0,79 à 0,91) et de la mortalité totale (RR= 0,88; IC à 95% 0,83 à 0,93). Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe des patients ayant déjà eu un AVC ou une AIT[60].

◇ Homocystéine

Des taux plasmatiques élevés d'homocystéine sont associés à un risque accru d'affections cardio-vasculaires. Plusieurs études ayant analysé l'effet d'une diminution du taux d'homocystéine (par administration de vitamine B6, vitamine B12 et/ou acide folique) sur des *critères d'évaluation cardio-vasculaires généraux*, n'ont cependant pas montré de bénéfice[a].
Dans la mise à jour la plus récente de Clinical Evidence, on corrige le score des suppléments de vitamine B (y compris l'acide folique) en prévention secondaire d'AVC, qui passe de "unknown effectiveness" (efficacité non

connue) à "unlikely to be beneficial" (bénéfice peu probable). Les auteurs se basent pour cela sur 2 revues systématiques et 1 RCT n'ayant pas observé de différences significatives entre les suppléments de vitamine B (y compris l'acide folique) et le placebo dans la prévention secondaire de diverses maladies cardio-vasculaires, dont les AVC[a].

a. Les résultats de trois études randomisées contrôlées ont été publiés récemment: l'étude VISP[35], l'étude NORVIT[36] et l'étude HOPE-2[37]. Ces études ont été réalisées dans le cadre d'une prévention secondaire, c'est-à-dire chez des patients avec des antécédents d'un accident cardio-vasculaire. Dans les trois études, le traitement a diminué les taux d'homocystéine. Aucune de ces études n'a toutefois pu démontrer un effet protecteur sur l'incidence des accidents cardio-vasculaires; dans l'étude NORVIT, une tendance à un nombre plus élevé d'infarctus du myocarde a même été observée dans le groupe qui prenait l'association de vitamine B_6, de vitamine B_{12} et d'acide folique, par rapport au groupe placebo[38].
b. Les deux revues systématiques concernant l'administration de suppléments d'acide folique, incluaient 1 RCT menée spécifiquement dans la prévention secondaire d'AVC. Une seule revue systématique rapportait des données séparées concernant ce groupe cible: il n'y avait pas de différence significative entre l'acide folique et le placebo en ce qui concerne le risque d'AVC récidivant. La RCT a étudié une préparation contenant divers suppléments de vitamines B et l'acide folique. Ici non plus, on n'a pas observé de différence significative comparativement au placebo en ce qui concerne les critères d'évaluation "AVC récidivant" et "mortalité"[60].

◇ Diabète sucré

Le risque d'un AVC chez les diabétiques est environ deux fois plus élevé, par rapport aux personnes non diabétiques. Il n'est pas connu si un contrôle strict de la glycémie entraîne une diminution du nombre de complications du diabète[6].
Les diabétiques avec des antécédents d'AVC ou d'AIT méritent une prise en charge plus intensive des autres facteurs de risque, à savoir l'hypertension et l'hyperlipidémie, que les patients non diabétiques[16].

◇ Ménopause

Dans le cadre d'une prévention secondaire post AVC ou post AIT chez des femmes ménopausées, aucune diminution du risque de récidive (non fatale) d'AVC ou de mortalité suite à un traitement hormonal de substitution par estrogènes n'a été constatée. Le nombre d'AIT ou d'infarctus du myocarde non fatals n'a pas non plus diminué[a]. Le risque d'un AVC ischémique a même augmenté pendant les 6 premiers mois du traitement[5].

a. Une étude portant sur 664 patients âgés en moyenne de 71 ans a comparé 1 mg d'estradiol-17ß à un placebo sur une durée de 2,8 ans.

4.3. Traitement invasif versus prise en charge médicamenteuse

Une endartériectomie carotidienne peut être envisagée chez les patients atteints d'une sténose carotidienne symptomatique d'au moins 50%. Il n'y a pas de bénéfice dans les sténoses inférieures à 50%; le bénéfice est faible dans les sténoses de 50 à 69% et plus important dans les sténoses ≥70%. Dans les cas de sténose subocclusive[a] (quasi complète) il n'y a de nouveau pas de bénéfice. Ce bénéfice de l'endartériectomie carotidienne n'est cependant obtenu qu'en cas d'une mortalité périopératoire inférieure à 1,1% et d'une morbidité neurologique (mineure ou majeure) inférieure à 6% après 30 jours. Le risque chirurgical est indépendant du degré de sténose. Les interventions chirurgicales se font de préférence de manière élective, quelques jours après l'AIT ou l'AVC et dans les 14 jours[c]. Un âge plus avancé n'est pas une raison pour ne pas recourir à une intervention chirurgicale[b]. Les femmes tirent probablement moins de bénéfice de la chirurgie que les hommes[c]. Aucune étude n'a été trouvée sur le traitement médicamenteux après une endartériectomie carotidienne.
Dans une méta-analyse, une endartériectomie carotidienne a été comparée à un traitement médicamenteux chez des patients atteints de sténose carotidienne asymptomatique. Dans le groupe qui avait subi une endartériectomie, de meilleurs résultats étaient obtenus au niveau du critère d'évaluation composé (AVC péri-opératoire, décès ou AVC survenant ultérieurement): diminution du risque relatif de 31%, la diminution du risque absolu était d'environ 3% après trois ans. Ces études ont été réalisées dans des centres très spécialisés où le risque opératoire de décès ou d'AVC était très faible (2,9%)[d].
Chez les patients ayant fait récemment un AVC ou un AIT lié à une sténose sévère de l'artère vertébrale ipsilatérale ou de l'artère carotide, on ne dispose pas d'études suffisantes pour justifier la pratique d'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou de mise en place de stents par rapport à un traitement médicamenteux ou à une endartériectomie carotidienne[1].

a. Une méta-analyse de 3 études portant sur un total de 6.092 patients montre qu'il est justifié de proposer une endartériectomie carotidienne en cas de sténose symptomatique de 70 à 99%. Il faut opérer 6 patients (IC à 95% de 5 à 9) pour éviter, sur une période de suivi de 5 ans, un AVC ischémique dans la région ipsilatérale de la carotide, un AVC ou un décès péri-opératoire. Pour éviter un seul AVC ipsilatéral majeur, un AVC ou un décès péri-opératoire sur cette même durée de suivi, il faut pratiquer l'opération chez 14 patients[41,42].
b. L'avantage d'une endartériectomie carotidienne est moins prononcé pour une sténose de 50 à 69%, étant donné que dans ce cas il faut pratiquer l'intervention chez 22 (IC à 95% de 12 à 80) patients pour éviter un seul AVC ischémique dans la région ipsilatérale de la carotide, un AVC ou un décès péri-opératoire sur une période de 5 ans. Les AVC d'une autre cause que la sténose carotidienne (un tiers des AVC) ne sont pas évités par une endartériectomie. Même après une endartériectomie, il existe encore toujours un risque d'environ 1% par an de refaire un AVC. La population incluse dans ces études a un risque cardio-vasculaire très élevé: 16% ont fait un infarctus du myocarde, 23% étaient atteints d'angor, 17% étaient atteints d'artériopathie périphérique et 46% étaient des fumeurs actifs. Dans les études incluses, les deux groupes recevaient un traitement médicamenteux qui n'a cependant pas été décrit dans la méta-analyse[41,42]
c. Une analyse de sous-groupe de cette méta-analyse montre que les bénéfices d'une endartériectomie carotidienne sont les plus importants quand celle-ci est pratiquée dans les 2 semaines suivant l'accident ischémique (à l'exception de la chirurgie d'urgence et de l'AVC fort invalidant). Les bénéfices sont également plus importants avec l'augmentation de l'âge (p=0,03)[1]. Le bénéfice chez les femmes était moindre que chez les hommes (p=0,003)[1]. Une autre revue systématique montre que des interventions d'urgence directement après un AIT ou AVC sont associées à un risque chirurgical nettement accru par rapport à une intervention élective quelques jours plus tard (OR: 4,9; IC à 95% de 3,4 à 7,1). Une méta-analyse publiée antérieurement a démontré différents facteurs de risque de mortalité péri-opératoire et d'AVC. Une occlusion de l'artère carotide interne controlatérale, une sténose de l'artère carotide externe ipsilatérale et une tension artérielle systolique supérieure à 180 mm Hg étaient également associées à un risque chirurgical plus élevé[1].
d. Une revue Cochrane de 3 RCT portant au total sur 5.223 patients; dans deux des trois études, le degré de sténose carotidienne était > 50% et dans la troisième étude > 60%. Une endartériectomie carotidienne (EAC) a été comparée à un traitement médicamenteux. En ce qui concerne le critère d'évaluation composé (AVC péri-opératoire ou décès ou AVC survenant ultérieurement), de meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe qui avait subi une EAC (RR= 0,69; IC à 95%: 0,57 - 0,83). Dans ces études, le risque opératoire de décès ou d'AVC était de 2,9%. On notera que ces études ont été réalisées dans des centres spécialisés ayant une expertise étendue, un risque opératoire élevé réduit le bénéfice de l'opération. La réduction du risque absolu pour éviter un AVC est minime et est d'environ 3% après trois ans[49].

5.Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement significatives

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
Acide acétylsalicylique (AAS)	**Souvent (1-10%)** - Plaintes gastriques - Perte de sang (occulte) gastro-intestinale **Rares (0,01-0,1%) mais graves** - Hémorragies - Ulcérations gastroduodénales - Réactions allergiques (urticaire, bronchospasme, rhinite vasomotrice, œdème de Quincke, réactions anaphylactiques), avec possibilité de réaction croisée avec les AINS	- Infarctus cérébral hémorragique. - Risque accru d'hémorragie. Diathèse hémorragique (par ex. hypoprothrombinémie). Traitement par anticoagulants. - Ulcère gastro-duodénal actif. Gastrite érosive. Plaintes et douleurs gastriques dues à une utilisation antérieure. - Allergie aux salicylés ou aux AINS. Survenue d'une crise d'asthme ou d'un collapsus après utilisation d'acide acétylsalicylique ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine synthétase. - Troisième trimestre de la grossesse. - Insuffisances rénale et hépatique sévères.	Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres antithrombotiques. Renforcement des effets indésirables gastro-intestinaux et néphrologiques dus aux AINS. Diminution possible de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique lorsqu'il est associé à certains AINS (ibuprofène, possibilité d'autres). Renforcement de l'effet de l'insuline et des médicaments hypoglycémiants (risque d'hypoglycémie). Renforcement des effets indésirables du méthotrexate (risque accru de troubles hématologiques sévères). Renforcement de l'effet ulcérogène de l'acide acétylsalicylique en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'AINS. L'alcool augmente le risque d'hémorragie gastrique. Augmentation du risque d'hémorragie lorsqu'il est associé aux ISRS et à la venlafaxine. Dégradation de la fonction rénale et antagonisme de l'effet antihypertenseur lorsqu'il est associé à des IECA ou des sartans.
Dipyridamole	**Souvent (1-10%)** - Céphalées, vertiges. - Plaintes gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements) **Parfois (0,1-1%)** - Hypotension, 'flushing' (bouffées vasomotrices), tachycardie, aggravation des affections cardiaques. -Douleur musculaire. **Rares (0,01-0,1%)** -Prolongation de la durée de coagulation avec risque accru d'hémorragies, thrombopénie. -Réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées, urticaire, œdème de Quincke, spasmes laryngés, spasmes bronchiques sévères). **Très rares (< 0,01%)**: réactions anaphylactiques.	*Grossesse et allaitement:* données insuffisantes pour évaluer un éventuel effet néfaste. Attention en cas d'angor instable, de sténose aortique, d'infarctus du myocarde récent, d'insuffisance cardiaque Aggravation possible de la migraine; hypotension et myasthénie gravis	Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres antithrombotiques (y compris acide acétylsalicylique). Renforcement des effets cardio-vasculaires de l'adénosine avec risque de bloc AV, de bradycardie et d'extrasystoles ventriculaires. Diminution de l'effet des inhibiteurs de cholinestérases (avec aggravation de la myasthénie gravis).

Dipyridamole+AAS	*Effets indésirables* survenant significativement plus souvent avec l'association qu'avec l'AAS en monothérapie: **- augmentation du risque d'hémorragies graves ne mettant pas la vie en danger**, à savoir hémorragies gastro-intestinales et hémorragies au point de ponction. L'incidence des hémorragies graves était dépendante de la dose d'AAS. Le risque d'hémorragies diminuait pendant la durée de l'utilisation. - Augmentation d'hémorragies moins graves		
Clopidogrel	**Très souvent (> 10%)** - Plaintes gastro-intestinales (douleur abdominale, dyspepsie, diarrhée et nausées, constipation, vomissements, flatulences et gastrite). - Eruption cutanée et prurit - Troubles au niveau du système nerveux central et périphérique (céphalées, étourdissement, vertiges et paresthésies). **Souvent (1-10%)** - Hémorragies (certaines d'évolution fatale) gastro-intestinales, intracrâniennes - Troubles hépatiques et vésiculaires **Parfois (0,1-1%):** ulcère gastrique ou duodénal. **Rares mais graves** - toxicité hématologique: dépression médullaire: neutropénie sévère (0,04%), thrombopénie sévère dans (0,2%).	Troubles sévères de la fonction rénale **Insuffisance rénale sévère** Hémorragies actives telles ulcère gastro-duodénal ou hémorragie intracrânienne. Grossesse et allaitement	Risque accru d'hémorragie chez les patients sous anticoagulants coumariniques et autres médicaments antithrombotiques. (comme l'AAS) Augmentation possible du risque de perte de sang gastro-intestinale occulte en association avec les AINS.
Ticlopidine	*Voir clopidogrel* mais toxicité hématologique plus élevée : **dépression médullaire: neutropénie sévère (1%), thrombopénie sévère (0,4%).**	Voir clopidogrel	Voir clopidogrel La prudence s'impose en cas d'association avec la théophylline (augmentation du taux plasmatique), la digoxine (diminution du taux plasmatique) et la ciclosporine.

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents et sévères. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.
Sources: les notices des médicaments, Répertoire Commente des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary.

6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux[1]

Produit / dose journalière	Nom déposé / conditionnement[2] / dosage	Prix public pour 1 jour de traitement[3] Ticket modérateur par jour pour les assurés ordinaires[4]
		euro 0 0,5 1
SALICYLES[5]		
acide acétylsalicylique, préparations entériques 80-100 mg	Asaflow 168 drag. à 80 mg	
	Cardioaspirine 84 compr. à 100 mg	
acide acétylsalicylique, préparations non entériques 75-160 mg	Cardiphar 120 compr. (séc.) à 80 mg	
	Asa Mylan 60 compr. (disp.) à 80 mg	
	Asa Sandoz 60 compr. (séc.) à 100 mg	
	Aspirine 30 compr. à 100 mg	
	Aspegic 30 poeder (sach.) à 100 mg	
THIENOPYRIDINES		
clopidogrel 75 mg	Clopidogrel Teva 100 compr. à 75 mg	
	Clopidogrel-Ratiopharm 100 compr. à 75 mg	

	Clopidogrel Doc	84 compr. à 75 mg	
	Clopidogrel Apotex	84 compr. à 75 mg	
	Clopidogrel Sandoz	84 compr. à 75 mg	
	Clopidogrel EG	84 compr. à 75 mg	
	Clopidogrel Mylan	84 compr. à 75 mg	
	Plavix	84 compr. à 75 mg	
ticlopidine chlorhydrate 500 mg	Ticlopidine Teva	90 compr. à 250 mg	
	Ticlopidine EG	90 compr. à 250 mg	
	Ticlopidine-Ratiopharm	60 compr. à 250 mg	
	Ticlid	60 compr. à 250 mg	
DIPYRIDAMOLE			
dipyridamole lib. prolongée 400 mg	Persantine Retard	60 caps. à 200 mg	
ASSOCIATIONS			
acide acétylsalicylique 50 mg + dipyridamole lib. prolongée 400 mg 2dd	Aggrenox	60 caps. à 25/200 mg	
		euro	0 0,5 1

(1) Dans le tableau de comparaison des prix, sont seulement repris les préparations et les dosages ayant l'indication "prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique" .
(2) Dans le tableau de comparaison des prix, seul le prix des grands conditionnements est repris comme base de calcul.
(3) Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be: prix juillet 2010)
(4) Conditions de remboursement: voir site web INAMI (www.inami.be) et site web CBIP (www.CBIP.be)
(5) Les directives recommandent une dose journalière de 75 à 160 mg. Le tableau ne reprend que les présentations ne nécessitant qu'une seule administration par jour à cette posologie, par ex. un demi comprimé de 300 mg ou 1 comprimé de 75 mg.

Références

1. Lip GY, Rothwell P, Sudlow C. Stroke prevention. BMJ Clin Evid [online] 2006 [cited dec 2006]. www.clinicalevidence.com
2. Van Binsbergen JJ, Verhoeven S, Van Bentum ST. NHG-Standaard TIA (eerste herziening). Huisarts Wet 2004;47:458-67. http://nhg.artsennet.nl
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke. National clinical guideline 64. www.sign.ac.uk
4. Anonymous. Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux. Folia Pharmacotherapeutica 2000;27:57-60. www.cbip.be
5. Anonymous. Prendre en charge les accidents vasculaires cérébraux. La Revue Prescrire 2005;25:436-42.
6. Schuling J, de Keyser JH. Het herseninfarct: preventie en medicamenteuze behandeling. Geneesmiddelenbulletin 1998;32:55-60.
7. 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;324:71-86.
8. Boland B. Traitements antiagrégants et prevention cardiovasculaire. Minerva 2003; 2: 110-14. Comment on: 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;324:71-86.
9. Weisman SM,Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med 2002;162:2197-202.
10. De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD001820. DOI: 10.1002/14651858.CD001820.pub2.
11. Hankey GJ. Review: dipyridamole given with or without aspirin reduces recurrent stroke. EBM 2005;10:113. Comment on: Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG 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;36:162-8.
12. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG 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;36:162-8.
13. Hart R. Review: aspirin reduces the risk for stroke in patients with previous transient ischaemic attack or stroke but does not have a dose-response effect. EBM 2000;5:9. Comment on: Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. Arch Int Med 1999;159:1248-53.
14. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321:1183-7.
15. Anonymous. L' acide acétylsalicylique dans les affections cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires. Folia Pharmacotherapeutica 2002;29:73-7. www.cbip.be
16. Prodigy Guidance. Transient ischaemic attack – not in atrial fibrillation. February 2006. www.prodigy.nhs.uk
17. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.
18. Anonymous. Clopidogrel (Iscover, Plavix): fur wen? Wie viel? Wie lange? Arznei-Telegramm 2006;37:101-9.
19. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease and peripheral arterial disease. JAMA 2004;292:1867-74.
20. Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub2.
21. Diener H, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. 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 2005;364:331-7.
22. Bogaert M. En prévention secondaire, ajouter de l'aspirine au clopidogrel? Minerva 2005;4:87-9. Comment on: Diener H, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. 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 2005;364:331-7.
23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and asipirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-17.
24. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. N Engl J Med 2006;354:1744-6.
25. Anonymous. Prévention des accidents cardio-vasculaires: y a-t-il un avantage à associer un autre antiagrégant à l'acide acétylsalicylique? Folia Pharmacotherapeutica 2006;33:64-5. www.cbip.be
26. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665-73.
27. Anonymous. Azetylsalizylsäure (ASS) plus dipyridamol nach Insult. Arznei-Telegramm 2006;37:55-6.
28. Chevalier P. Associer du dipyridamole à l'aspirine post événement ischémique cérébral? Minerva 2006;5:114-6. Comment on: Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus

aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665-73.
29. Anonymous. Les IECA dans la prévention des accidents cérébro-vasculaires: l'étude PROGRESS et l'étude HOPE. Folia Pharmacotherapeutica 2002;29:91-3. www.cbip.be
30. Anonymous. Après AVC: effet modeste de l'atorvastatine. La Revue Prescrire 2006;26:850.
31. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD002091. DOI: 10.1002/14651858.CD002091.
32. The SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
33. Cheng E. Atorvastatin reduced stroke and CV events after recent stroke or TIA in patients with no known coronary heart disease. ACP Journal Club 2007;146:7. Comment on: The SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
34. Anonymous. Azetylsalizylsäure (ASS) plus dipyridamol nach Insult. Arznei-Telegramm 2006;37:55-6.
35. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE 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;291:565-575.
36. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM et al for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1578-88.
37. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. N Engl J Med 2006;354:1567-1577.
38. Anonymous. Hyperhomocystéinémie et accidents cardio-vasculaires. Folia Pharmacotherapeutica 2006;33:94. www.cbip.be
39. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WM et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1243-9.
40. McNagny SE. Oestrogen did not prevent death or non-fatal stroke in postmenopausal women with ischaemic stroke or transient ischaemic attack. EBM 2002;7:90. Comment on: Viscoli CM, Brass LM, Kernan WM et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1243-9.
41. Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003;361:107-16.
42. Chevalier P, Van Damme H. Sténose carotidienne symptomatique et endartériectomie. Minerva 2005;4:92-4. Comment on: Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 2003;361:107-16.
43. Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA 2007;297:2018-24.
44. Patrono C, Coller B, FitzGerald, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126:234S-264S.
45. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Welke dosis acetylsalicylzuur in de cardiovasculaire preventie. Folia Pharmacotherapeutica 2008;35:9.
46. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359;1238-51.
47. De Schryver E, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001820. DOI: 10.1002/14651858.CD001820.pub3.
48. Yusuf S, Diener H, Sacco R, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008;359:1225-37.
49. Chambers BR, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001923. DOI: 10.1002/14651858.CD001923.pub2.
50. Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC et al. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. Neurology 2009;72:1941-7.
51. Jonhston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. Lancet 2007; 369:283-92.
52. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet Neurol 2009;8:735-43.
53. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. SIGN Clinical Guideline N° 108. December 2008.
54. Clinical Knowledge Summaries. Stroke and TIA. CKS Clinical Topic. Last revised February 2009. www.cks.nhs.uk/stroke_and_tia.
55. Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1218-1223.
56. Chevalier P. Dipyridamol en aspirine na CVA of TIA. Minerva 2009;8:71. Comment on: Halkes PHA, Gray LJ, Bath PMW, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1218-1223.

57. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD002091. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub2.
58. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N, Cappuccio FP. Salt intake, srtoke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ 2009;339:b4567.
59. Sudlow CLM, Mason G, Maurice JB et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serieous vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub2.
60. Lip GYH, Kalra L. Stroke: secondary prevention. BMJ Clinical Evidence, search date February 2009 [online]. www.clinicalevidence.bmj.com.