

CHAPITRE 19

LES MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

S. Blecic,¹ Ph. Desfontaines,² P. Laloux,³ A. Peeters,⁴
G. Vanhooren,⁵ W. Van Landegem,⁶ et V. Thijs⁷
pour le Belgian Stroke Council.

1. Service de Neurologie, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles
2. Service de Neurologie, Hôpitaux Saint Joseph, Liège
3. Service de Neurologie, Cliniques Universitaires Mont-Godinne, UCL, Yvoir
4. Service de Neurologie, Cliniques Universitaires Saint Luc, UCL, Bruxelles
5. Dienst Neurologie, AZ Sint Jan, Brugge
6. Dienst Neurologie, AZ Sint Augustinus, Wilrijk
7. Dienst Neurologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

LES MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

S. Blecic,¹ Ph. Desfontaines,² P. Laloux,³ A. Peeters,⁴ G. Vanhooren,⁵
W. Van Landegem,⁶ et V. Thijs⁷ pour le Belgian Stroke Council.

1. Service de Neurologie, Hôpital Erasme, ULB, Bruxelles

2. Service de Neurologie, Hôpitaux Saint Joseph, Liège

3. Service de Neurologie, Cliniques Universitaires Mont-Godinne, UCL, Yvoir

4. Service de Neurologie, Cliniques Universitaires Saint Luc, UCL, Bruxelles

5. Dienst Neurologie, AZ Sint Jan, Brugge

6. Dienst Neurologie, AZ Sint Augustinus, Wilrijk

7. Dienst Neurologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

Introduction

L'AVC est une affection évitable par excellence puisque la plupart des facteurs de risque pour les AVC peuvent être efficacement pris en charge. Jusqu'à récemment, un accident vasculaire cérébral était considéré par le monde médical comme une affection non traitable dès que des symptômes s'étaient manifestés. Des études cliniques basées sur les évolutions en imagerie et les nouvelles connaissances acquises concernant les mécanismes de développement des AVC ont modifié cette attitude nihiliste. La mise en œuvre des méthodes thérapeutiques adéquates est cependant encore déficiente. Différents facteurs peuvent expliquer cette observation: une information imparfaite du grand public concernant les AVC, un envoi à l'hôpital insuffisamment rapide et une organisation inadéquate de la plupart des hôpitaux pour la prise en charge des AVC sont les principales raisons pour lesquelles quelques pour cent seulement de la population totale des sujets atteints d'AVC reçoivent un traitement approprié en 2006.

Dans ce chapitre, nous présentons brièvement la situation actuelle en ce qui concerne le traitement et la prévention des maladies cérébrovasculaires.

Epidémiologie

Classification

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) se répartissent en 2 grands groupes selon leur étiologie. *L'hémorragie cérébrale* spontanée est due à l'hypertension ou à une malformation artérioveineuse (angiome) et l'hémorragie méningée à la rupture d'un anévrisme. Les *AVC ischémiques* sont dus à 3 grandes causes: la macroangiopathie athéroscléreuse des grands vaisseaux à destination cérébrale (sténose d'au moins 50%), la microangiopathie des artères perforantes profondes du cerveau (lipohyalinose, plaque d'athérome) responsable des infarctus lacunaires, et les cardiopathies emboligènes.

Tableau 1. Prévalence des sous-types d'AVC

AVC hémorragique	18 %
AVC ischémique	82 %
Athéromatose des grands vaisseaux	18 %
Microangiopathie profonde	21 %
Embolie cardiogène	15 %
AIT	31 %
Infarctus constitué	69 %
Mont-Godinne Stroke Data Bank - patients hospitalisés (n=1.100)	

Les accidents ischémiques transitoires se définissent par un déficit neurologique récupérant totalement dans les 24 heures et dans la majorité des cas dans les 2 heures. L'infarctus cérébral constitué se caractérise par un déficit persistant plus de 24 heures.

Incidence des AVC en Belgique

Selon l'Institut Belge d'Epidémiologie (étude sentinelle), l'incidence des AVC, toute cause confondue, est en diminution progressive.¹ Elle fut de 185 nouveaux cas par an par 100.000 habitants durant la période 1998-1999, de 225 en 1989 et de 262 en 1984. L'incidence est plus élevée chez les femmes (192 cas/an/100.000 hab.) que chez les hommes (179 cas/an/100.000 hab.) et augmente fortement avec l'âge. En extrapolant ces chiffres à la population belge, on estime qu'il y a chaque année 18.875 nouveaux cas d'AVC (8.928 hommes, 9.947 femmes), dont 11.254 en Flandre et 5.870 en Wallonie. Un tiers (29%) des attaques sont des récives avec un taux de mortalité deux fois plus élevé.

Mortalité

Après une accident vasculaire cérébral, 6% des malades décèdent dans les 24 heures qui suivent.¹ Un tiers (29%) me-

rent durant le premier mois, et près de la moitié (47%) décèdent dans l'année de l'AVC. Après 1 an, la moitié des femmes qui ont eu un AVC sont décédées, la proportion atteint 44% chez les hommes. Le taux de mortalité augmente avec l'âge et dépasse 50% chez les malades de plus de 80 ans. En extrapolant ces chiffres, selon l'incidence, à l'ensemble de la population, les AVC sont, en Belgique, responsables de près de 9.000 décès chaque année (environ 4.000 hommes et 5.000 femmes). Les hommes meurent plus souvent d'un infarctus du myocarde que d'un AVC et l'inverse est observé chez les femmes. Les AVC hémorragiques sont plus souvent fatals que les AVC ischémiques, avec respectivement 74% et 40% de décès à 1 an.

Handicap

On estime qu'environ 30% des patients restent handicapés après un AVC et dépendent de l'aide des proches. Pour la population belge, en extrapolant selon l'incidence des AVC, il y aurait chaque année près de 6.000 nouveaux patients handicapés. En outre, après un AVC, 25 à 50% des patients souffrent d'une dépression et une démence vasculaire se développe chez 25 % des patients de plus de 65 ans.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour l'AVC sont similaires aux facteurs de risque de l'infarctus du myocarde. Trois facteurs augmentent spécifiquement le risque d'AVC: la fibrillation auriculaire, la sténose carotidienne et l'AIT. L'athéromatose touche plusieurs organes cibles. Environ 15% des patients souffrent d'une athérosclérose impliquant au moins deux lits vasculaires.² Des facteurs locaux (sténose artérielle, facteurs inflammatoires), systémiques (hypertension, hyperlipémie, diabète, obésité, hyperhomocystéinémie, troubles de l'hémostase), génétiques (âge <55 ans, sexe masculin, antécédents familiaux cardiovasculaires), et l'hygiène de vie (sédentarité, régime, tabagisme) en sont responsables.^{3,4} L'hypertension est le facteur de risque modifiable le plus puissant. L'hypercholestérolémie est davantage associée à l'ischémie coronaire, mais si le taux plasmatique est supérieur à 180 mg/dl, elle augmente le

risque relatif d'AVC, bien que plus faiblement que l'hypertension. Le tabagisme, le diabète, et la prise d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal de substitution sont d'autres facteurs de risque. Une consommation modérée d'alcool (jusqu'à 2 verres de vin par jour) a un effet protecteur ('le paradoxe français'), mais au-delà, le risque d'AVC augmente sensiblement. D'autre part, les facteurs de risque n'additionnent pas simplement leurs effets; il existe entre eux un phénomène d'amplification réciproque. Le **tableau 2** reprend le risque relatif d'AVC selon les facteurs de risque modifiables.

Risque de récurrence

Le risque de présenter un nouvel infarctus cérébral après un AIT ou un premier AVC ischémique constitué est important (**tableau 3**); il doit conduire à une mise au point étiologique rapide afin de mettre en train un traitement de prévention secondaire précoce.

Tableau 2. Risque relatif d'AVC ^{5, 6}

Facteurs de risque	Risque relatif
Hypertension	4 - 7
Hypercholestérolémie	1,5 - 2
Tabagisme	2
Diabète	2
Contraception orale	2
Hormones de substitution	1,4

Tableau 3. Risque relatif d'infarctus cérébral

	Après un AIT ⁷	Après un AVC ⁸
7 jours	15 %	2 %
30 jours	-	4 %
1 an	10 %	12 %

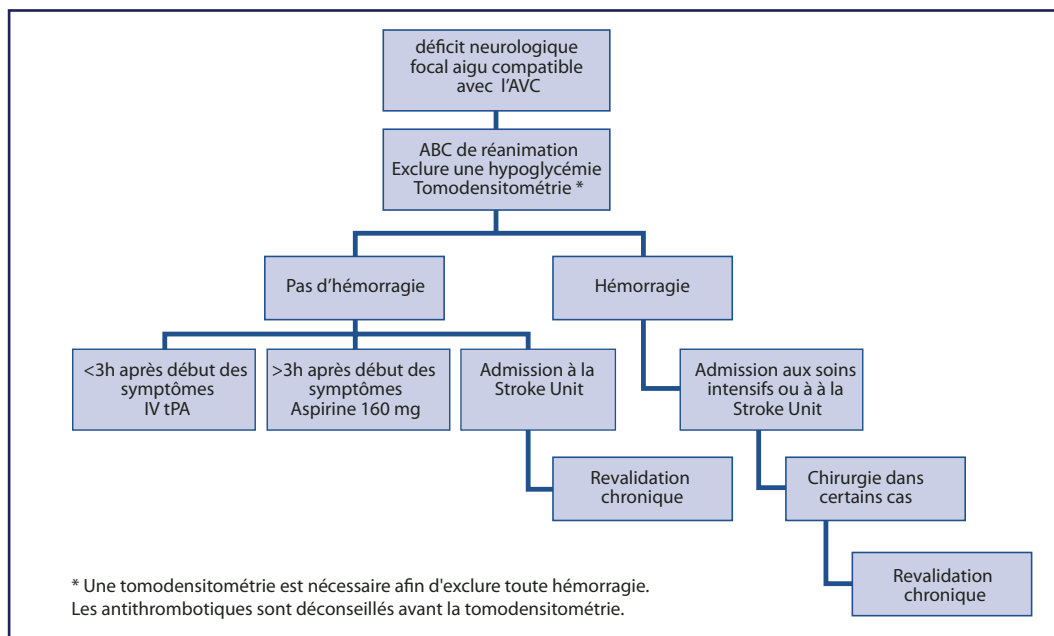


Figure 1 : algorithme de traitement de l'AVC (basé sur les preuves) (année 2005).

Prise en charge aiguë des AVC ischémiques

D'importants progrès ont été réalisés au cours des trente dernières années dans le domaine du diagnostic et du traitement médicamenteux et chirurgical des patients atteints d'AVC à la phase aiguë. La **figure 1** représente de manière condensée l'algorithme de traitement de l'AVC (basé sur les preuves) (année 2005).

Unités de soins spécialisée pour AVC: la Stroke Unit

On consacre beaucoup d'attention à l'organisation des unités de soins spécialisées pour AVC et au parcours diagnostique et thérapeutique complexe et critique dans le temps, du patient victime d'AVC. Une unité de soins spécialisée pour AVC, mieux connue sous l'anglicisme «Stroke Unit», est un département géographiquement délimité au sein de l'hôpital, où sont admis les patients pré-

sentant un AVC aigu (imminent), un infarctus cérébral ou une hémorragie cérébrale. Des données scientifiques convaincantes démontrent que les patients pris en charge dans une unité pluridisciplinaire bien organisée pour le traitement des AVC obtiennent de meilleurs résultats que ceux traités dans une unité de soins normale.^{4,9} Les données scientifiques qui étayaient cette affirmation sont résumées dans une méta-analyse de la Cochrane Collaboration.⁹ Un an après l'AVC, on observe une diminution significative et cliniquement importante du risque de décès (OR=0,83; IC à 95% =0,71-0,93), avec moins de risque de dépendance (OR=0,75; IC à 95% =0,65-0,87). La durée de l'hospitalisation diminue en moyenne de 2 jours (IC à 95% = 1,2-2,8). Ces résultats favorables en termes de survie subsistent après 5 et 10 ans. Deux études ont démontré qu'en cas de traitement normal, 29% seulement des patients sont toujours en vie après 5 ans et 13% après 10 ans.^{10, 11} Après trai-

tement dans une Stroke Unit, ces chiffres sont respectivement de 36-41% et 25%. Après 10 ans, le degré d'indépendance reste également meilleur. Une étude observationnelle suédoise montre que ces résultats ne sont pas exclusivement obtenus dans le cadre strict d'études cliniques.¹² Le fait de traiter dans une Stroke Unit, en pratique courante, se traduit par moins de décès et un meilleur résultat fonctionnel.¹³

Les clés élémentaires du succès d'une unité de soins spécialisée pour AVC n'ont pas encore été totalement définies.¹⁴ Etant donné que les courbes de survie obtenues avec un traitement conventionnel et un traitement en Stroke Unit divergent surtout au cours des premiers jours (jusqu'à 2 semaines) après l'AVC, les interventions qui distinguent les deux types de stratégie peu après l'AVC sont déterminantes. Une prise en charge et une prévention précoces des complications médicales et la mise en œuvre rapide d'une révalidation jouent un rôle important.

Prise en charge aiguë du patient atteint d'AVC

L'anamnèse et l'examen neurologique constituent la pierre angulaire lorsqu'on soupçonne un AVC. Le moment de début doit être connu avec le plus de précision possible. Des examens complémentaires pratiqués en urgence (imagerie médicale, électrocardiogramme, glycémie, électrolytes, fonction rénale, hématologie avec coagulation) sont nécessaires. Une unité de soins pour AVC doit pouvoir offrir ces examens 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.¹⁵

L'imagerie médicale est absolument indispensable pour le diagnostic différentiel entre AVC ischémique et hémorragique. L'examen principal reste la tomodensitométrie. L'IRM, lorsqu'elle est disponible, procure des informations supplémentaires très utiles.¹⁶ Un examen par IRM montre souvent, par exemple, des lésions ischémiques en cas d'AIT, ce qui permet de confirmer le diagnostic d'ischémie cérébrale.¹⁵ Une IRM permet déjà de démontrer dans les premières minutes un diagnostic positif d'ischémie cérébrale, alors qu'une tomodensito-

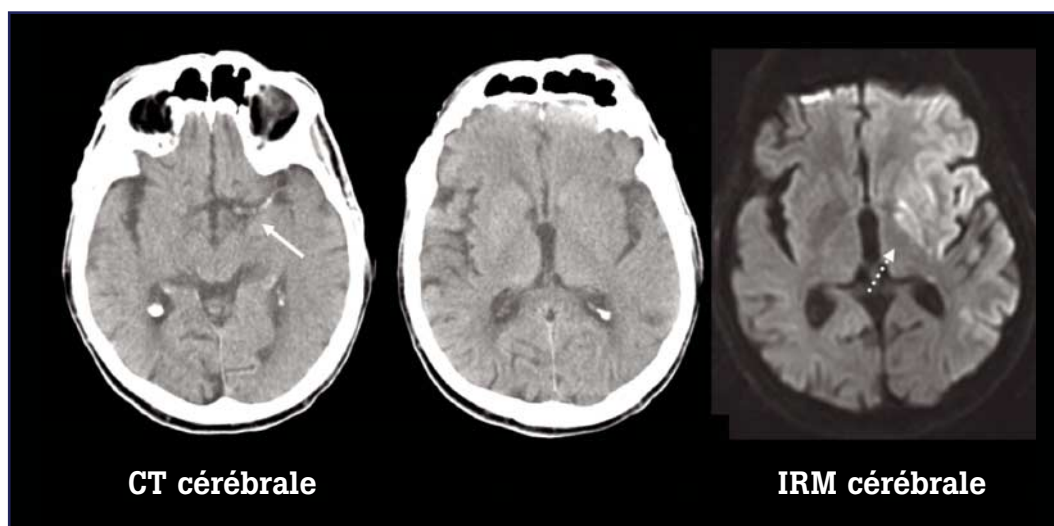


Figure 2. Tomodensitométrie et IRM de cerveau de patients présentant un infarctus cérébral de l'hémisphère gauche dans la région de l'artère cérébrale moyenne. Un thrombus est mis en évidence par la tomodensitométrie (flèche complète), mais le parenchyme cérébral est quasi normal. L'IRM de diffusion montre clairement sur les images quelques minutes plus tard l'infarctus cérébral de l'hémisphère gauche (flèche en pointillés).

métrie ne met de nettes lésions ischémiques en évidence qu'après 24 à 36 heures. (**Figure 2**) Certains aspects observés à l'IRM peuvent suggérer qu'un traitement reste justifié, mais il ne s'agit pour le moment que d'une approche expérimentale.

L'imagerie ne peut débuter qu'après stabilisation médicale et neurologique. S'il existe une obstruction des voies aériennes ou si la conscience est diminuée, la perméabilité des voies aériennes doit être assurée. Ce n'est qu'en cas d'hypoxie qu'une administration supplémentaire d'oxygène se justifie. A la phase aiguë d'un AVC ischémique, il n'est pas indiqué de réduire la pression artérielle de manière soudaine et drastique. Pour le traitement d'une pression systolique supérieure à 220 mmHg ou d'une pression diastolique supérieure à 120 mmHg, il faut opter pour des préparations à courte durée d'action, à moins que le patient ne soit candidat à un traitement thrombolytique. Chez ces derniers patients, la pression artérielle sera maintenue en dessous de 185/110 mmHg. Bien qu'il y ait des indications selon lesquelles les patients aigus ont un meilleur pronostic en cas de traitement rigoureux de l'hyperglycémie, le mieux, chez les patients atteints d'AVC ischémique, est de conseiller un contrôle prudent de l'hyperglycémie. Il est préférable d'éviter les perfusions de glucose à la phase aiguë.

A l'arrivée à la Stroke Unit, après une première évaluation au service des urgences et en imagerie médicale, un monitoring cardiaque est installé. Ainsi, une éventuelle fibrillation auriculaire (paroxystique) ou des troubles du rythme potentiellement létaux pourraient être dépistés.

Chez un patient bien sélectionné, à l'aide de critères basés sur l'étude NINDS, il existe une preuve scientifique de niveau I en faveur de l'utilisation d'une thrombolyse intraveineuse par activateur du plasminogène tissulaire recombinant (rt-PA) (0,9 mg/kg, dose maximale de 90 mg, 10% en bolus, 90% en 1 heure) dans les 3 heures qui suivent le début de l'AVC.¹⁷ L'effet du traitement est important: le NNT (Number Needed to Treat) est d'environ 10, même en tenant compte de la nette augmentation du nombre d'hémorragies cérébrales dans le groupe thrombolysé. Le rt-PA est à l'heure actuelle le seul produit approuvé en Europe comme thrombolytique cérébral. Les possibilités de thrombolyse au-delà de 3 heures et avec l'utilisation d'autres thrombolytiques sont actuellement en cours d'évaluation.

Les études cliniques examinent si une thrombolyse intra-artérielle par t-PA ou une thrombectomie mécanique sont sûres et efficaces. Un essai mené avec la pro-urokinase a mis en évidence une réduction du degré de handicap chez des patients présentant une occlusion de l'artère cérébrale moyenne, mais ce produit n'est pas disponible actuellement.¹⁸ En cas de thrombose de l'artère basilaire, on opte souvent pour la thrombolyse intra-artérielle en raison du pronostic favorable spontané. Récemment, une recanalisation a pu être mise en évidence dans 52% des cas de thrombose basilaire traitée par un abord IV.¹⁹

Plusieurs études ont évalué l'utilisation d'héparines non fractionnées et d'héparines de bas poids moléculaire à la phase aiguë d'un AVC ischémique. Aucun effet positif de ces produits n'a pas pu être mis en évidence. Ils ne sont donc utilisés que dans des cas exceptionnels.²⁰

Deux grandes études ont évalué l'effet de l'aspirine à la phase aiguë de l'AVC ischémique. Bien que l'effet soit limité, une réduction significative du nombre de récurrences est observée, ce qui se traduit par une diminution du nombre de patients dépendants. Si les patients n'entrent pas en ligne de compte pour une thrombolyse, un traitement par aspirine reste donc le traitement de premier choix.²¹ La sécurité et l'efficacité des autres inhibiteurs plaquettaires tels que le clopidogrel ont été insuffisamment étudiées à la phase aiguë de l'AVC ischémique. Un essai clinique mené avec l'abciximab, un antagoniste de la GP IIb/IIIa, a été arrêté à la phase aiguë d'un AVC en raison d'une augmentation du nombre d'hémorragies majeures.

Prise en charge spécifique de l'hématome intracérébral

En principe, les signes et symptômes d'une hémorragie intracérébrale sont les mêmes que ceux d'un AVC ischémique.²² Souvent, la progression est plus rapide et il y a une moins bonne corrélation avec un territoire vasculaire. Un peu plus de symptômes associés tels que céphalées, nausées, vomissements et diminution de la conscience se produisent. La spécificité de ces signes est cependant très limitée. Il est dès lors impossible, sur base de la clinique, de distinguer un AVC hémorragique d'un AVC ischémique, et une imagerie complémentaire par tomodensitométrie ou IRM s'avère nécessaire.¹⁶

Traitement médical de l'hématome intracérébral

Étant donné le risque de détérioration clinique rapide, l'admission dans un service spécialisé (unité de soins spéciali-

sée pour AVC, soins intensifs) est également indiquée pour surveiller de près l'état neurologique et cardiovasculaire. En cas d'aggravation neurologique (Glasgow Coma Scale ≤ 8), une intubation s'indique. Une hyperventilation et une osmothérapie sont utiles en cas d'herniation imminente, en attendant une intervention neurochirurgicale.

Le traitement de l'hypertension artérielle au stade aigu de l'hémorragie cérébrale reste sujet à controverse. On ne sait pas avec certitude dans quelle mesure l'hypertension contribue à l'augmentation de volume de l'hématome. L'hypertension artérielle peut en effet également représenter un réflexe protecteur destiné à préserver l'irrigation cérébrale en cas d'hypertension intracrânienne. On doit également tenir compte du fait que chez les patients hypertendus chroniques, la courbe d'autorégulation cérébrale s'est déplacée vers la droite. Pourtant, un certain nombre d'études observationnelles montrent une tendance en faveur d'une meilleure évolution fonctionnelle lorsque les valeurs tensionnelles systoliques sont inférieures à 150 mmHg.²³

Les directives officielles mentionnent les objectifs suivants:

- 1) chez les sujets avec antécédents d'hypertension artérielle, une pression artérielle moyenne de 130 mmHg et
- 2) chez les sujets à pression intracrânienne élevée, une pression de perfusion cérébrale (PPC = PAM-PIC) d'au moins 70 mmHg.²⁴

Entre-temps, il nous faut attendre les résultats d'un certain nombre d'études interventionnelles prospectives en cours.

Evacuation chirurgicale

Le but principal d'une évacuation chirurgicale est de réduire l'effet de masse direct exercé par l'hématome et l'œdème qu'il induit. De petites hémorragies et des hémorragies chez des patients en coma très sévère ne sont habituellement pas opérées, à moins que l'hémorragie ne se trouve au niveau du cervelet. Les jeunes patients présentant un hématome lobaire chez lesquels se produisent une détérioration et des hémorragies cérébelleuses, sont habituellement traités chirurgicalement. Si on soupçonne une lésion vasculaire sous-jacente (anévrisme, malformation artérioveineuse), la chirurgie peut également s'avérer utile.²⁴ Chez la plupart des patients, l'indication d'une intervention chirurgicale est cependant peu claire, comme en témoigne l'importante variation au niveau de la prise en charge par les différents centres. L'étude International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) s'est efforcée d'apporter un peu plus de clarté dans ce débat. Elle a comparé une neurochirurgie initiale à un traitement conservateur initial en cas d'hémorragie supratentorielle chez 1.033 patients.²⁵ En cas de détérioration neurologique, le patient pouvait être opéré dans un second temps. Le résultat a été décevant: globalement, la chirurgie initiale n'a présenté aucun avantage. Un léger avantage de l'intervention chirurgicale en cas d'hématomes superficiels a été enregistré par rapport aux hématomes situés en profondeur (du fait de la destruction tissulaire moins importante pour atteindre l'hématome), mais il s'agissait d'une analyse de sous-groupes. Le traitement médical d'un hématome intracérébral semble réalisable. Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, on a évalué l'effet de différentes doses

de facteur VIIa recombinant, un produit qui induit une hémostase immédiate, sur la croissance de l'hématome et le résultat clinique.²⁶ Ce traitement s'est accompagné de l'effet escompté, à savoir une expansion plus faible de l'hématome, une mortalité moins importante et un meilleur état fonctionnel final. Ces données doivent encore être confirmées dans une seconde étude, mais il est d'ores et déjà évident que, pour la première fois, un espoir de traitement efficace pour cette affection invalidante est désormais justifié.

Revalidation et pronostic après AVC

Les AVC sont la principale cause de handicap et de dépendance vis-à-vis de tiers à l'âge adulte. La revalidation vise à réduire l'impact du handicap fonctionnel résultant de l'AVC, soit en stimulant les mécanismes de récupération, soit en enseignant des mécanismes permettant de compenser les déficits fonctionnels. Un traitement et un diagnostic rapides dans une unité de soins pour AVC ne sont pas seuls nécessaires; l'instauration la plus précoce possible d'une revalidation l'est également.²⁷

Dans une Stroke Unit fonctionne une équipe de paramédicaux expérimentés qui s'occupent de tous les aspects de l'AVC conformément aux plans de soins.⁹ L'idéal est d'initier la revalidation dans les quelques jours qui suivent le début de l'AVC, pendant la phase diagnostique et médico-thérapeutique, et de ne l'arrêter que lorsqu'elle n'engendre plus d'effet positif. Plus de la moitié des patients qui survivent au-delà du premier mois après un AVC auront besoin d'une revalidation spécialisée et prolongée.

Evaluation / sélection pour la revalidation

Le succès de la revalidation dépend de la sélection des patients qui entrent en ligne de compte pour cette thérapeutique. La sélection du patient s'opère dès que l'état est stabilisé sur le plan médical. C'est le cas lorsqu'il n'y a plus de progression des déficits neurologiques, habituellement dans les 24 à 48 premières heures qui suivent l'AVC. Certains traitements peuvent déjà commencer le premier jour, surtout ceux qui servent à prévenir des complications telles que changement de position et mobilisation passive des membres.

L'âge du patient n'a pas vraiment d'importance. L'argument selon lequel la vie des patients n'est souvent pas assez longue après un AVC pour justifier le gros effort et le coût d'une revalidation est erroné. Au moins 50% des survivants survivent plus de 7 ans.

Auparavant, on craignait une progression de l'AVC si l'on commençait trop tôt la revalidation, par exemple en faisant asseoir le patient, du fait d'une réduction de la perfusion cérébrale. Actuellement, il est reconnu qu'un patient ayant subi un AVC peut quitter le lit dès que l'AVC est stabilisé.

L'expérience acquise dans les Stroke Units nous a appris qu'en instaurant des techniques de revalidation précocement au cours du traitement, pas mal d'aspects d'un AVC auparavant considérés comme faisant partie de l'évolution naturelle, sont en réalité des complications que l'on peut prévenir, par exemple les escarres, la thrombose veineuse profonde et les contractures.

La mise en œuvre précoce de la revalidation après un AVC raccourcit également

la durée de l'hospitalisation. Les patients qui ne débutent un programme de revalidation que 35 jours après l'AVC, ont besoin de deux fois plus de revalidation que ceux chez lesquels le programme est mis en œuvre plus tôt.

Techniques de revalidation

Il existe pour la revalidation physique tout un éventail de programmes possibles, que l'on peut utiliser chez les patients victimes d'un AVC, mais il n'y a pas de preuve manifeste quant à savoir lequel de ces programmes doit se voir accorder la préférence pour le traitement.²⁸ Il est essentiel de tirer les patients de leur lit, de les mobiliser et de les faire marcher dès que possible. Il faut à nouveau apprendre au patient à rester assis, à conserver son équilibre, à se lever lentement et à s'appuyer, à essayer de déplacer de plus en plus son propre poids sur le côté le plus faible, et à marcher, d'abord avec appui, entre des barres ou avec une autre aide artificielle, et finalement seul.

Un certain nombre d'éléments peuvent jouer un rôle péjoratif, par exemple des maladies concomitantes sévères, une incontinence fécale ou urinaire persistant plus de 3 à 4 semaines, un déficit important de perception, une paralysie flasque qui dure plus de 2 mois, une dysphagie sévère, un repos au lit prolongé, une dépression clinique et un long délai entre le début de l'affection et celui de la revalidation.²⁹

Les patients médicalement instables doivent de préférence séjourner plus longtemps dans l'unité. Pour les patients chez lesquels on n'attend plus d'amélioration ultérieure, les procédures de placement doivent être entamées. Cela peut être le cas, par exemple, pour des patients âgés présentant une déficience cognitive

sévère. Aucune de ces options n'exclut évidemment la possibilité d'une revalidation à un stade ultérieur. C'est pourquoi il est important que les médecins responsables évaluent régulièrement la situation dans ce sens, afin de sélectionner les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement intermittent pour préserver ou améliorer leur fonctionnalité.

L'équipe de revalidation pluridisciplinaire

Un programme de revalidation comporte une approche holistique du patient. La revalidation ne sera couronnée de succès que si l'équipe, le patient et ses soignants collaborent de manière productive. Des réunions régulières de l'équipe pluridisciplinaire, des rencontres avec les membres de la famille et l'équipe infirmière sont dès lors essentielles. Chaque membre de l'équipe apporte son expertise spécifique.

Le physiothérapeute s'intéresse surtout à la parésie ou au déficit moteur, au tonus anormal (flasque ou spastique) et à la récupération de l'équilibre et de la marche. Il essaie autant que possible d'obtenir une mobilité indépendante du patient.

L'ergothérapeute essaie de réapprendre au patient à être à nouveau indépendant dans les activités de la vie quotidienne, qui vont de l'hygiène personnelle aux activités ménagères et plus générales. Il apprend au patient à utiliser les fonctions qui lui restent pour des activités telles que se brosser les dents, se raser, manger, etc.

Le logopède traite les problèmes d'élocution, de mastication et de déglutition. La dysphagie est importante en raison du

risque d'aspiration et de pneumonie d'aspiration. Une articulation perturbée du fait d'un contrôle insuffisant des muscles de la parole (dysarthrie) doit être distinguée d'un trouble du langage (aphasie), où tous les aspects de la communication (compréhension, expression, grammaire, écriture) sont perturbés individuellement ou de façon combinée.

Le personnel infirmier a un rôle préventif en plus des tâches infirmières générales. Les escarres de décubitus peuvent être évitées par des changements de position. Les éventuels problèmes vésicaux et intestinaux doivent être détectés précocement.

Le neuropsychologue intervient pour évaluer les déficits cognitifs. Un AVC s'accompagne souvent de modifications importantes de la personnalité. Certaines lésions cérébrales peuvent donner lieu à des syndromes cliniques spécifiques. Il est donc important, pour l'équipe de revalidation, que ces syndromes soient définis de manière précise (par exemple, un syndrome frontal après une hémorragie ou un infarctus; dans ce cas, un certain nombre d'inhibitions sociales ou d'autres fonctions de contrôle sont affectées).

L'infirmier ou l'infirmière social(e) est très important(e) dans l'évaluation de l'état prémorbide du patient au sein de son réseau social et de son entourage. En outre, il/elle organise et coordonne les possibilités d'accueil et de soins avant et après le départ de l'hôpital.

Le médecin généraliste est également fondamentalement impliqué dans le travail de l'équipe pluridisciplinaire, surtout après que le patient ait quitté l'hôpital. D'assez nombreux patients présentent

une perte de mobilité et d'indépendance. Outre la prévention secondaire et le suivi ultérieur de facteurs de risque tels que l'hypertension et l'hypercholestérolémie, le traitement de comorbidités tel que le diabète, l'ostéoporose, est important. Le généraliste doit également être attentif aux symptômes tels que dépression, constipation, incontinence... Il est une figure centrale de la prise en charge de tous ces éléments, non seulement en tant que promoteur d'un mode de vie sain et de mesures préventives, mais aussi en tant que médecin pour le suivi de la prévention secondaire et comme réconfort en cas de détresse émotionnelle.

Complications fréquentes

La cause d'une *dépression* après un AVC est plurifactorielle. Une dépression se produit éventuellement un peu plus souvent chez les patients victimes d'un infarctus cérébral frontal gauche.^{28,29} Des études montrent que les patients traités par antidépresseurs (SSRI) obtiennent de meilleurs résultats et s'améliorent plus rapidement que ceux traités par placebo.³⁸

On observe fréquemment des *modifications de la personnalité* et un déclin cognitif. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont également utilisés dans la démence vasculaire.

La *fatigue* constitue un problème tenace, même chez les patients qui se sont bien rétablis après l'AVC.³⁹

Auparavant, les *contractures* étaient une complication très fréquente, mais il est presque toujours possible de les prévenir. Les contractures entraînent une douleur et réduisent la mobilité. Un positionnement correct des membres atteints dans le lit ou sur le siège et des exercices préventifs passifs sont dans ce cas nécessaires.

L'*incontinence urinaire* se traduit souvent par des infections vésicales et une septicémie. Elle survient chez 50% des patients à leur arrivée à l'hôpital et chez 20% d'entre eux, elle persiste plus de 6 mois. En cas d'incontinence ou de rétention d'urine, les volumes urinaires résiduels sont mesurés par cathétérisme ou échographie, ou, de préférence, à l'aide d'une scintigraphie vésicale. Pour des volumes supérieurs à 100 cc, un programme de cathétérisme intermittent

Tableau 4: Complications fréquentes après AVC

Complications	Fréquence
Dépression	33% ³⁰
Démence vasculaire	9% (entre 3-15 mois après un AVC) ³¹
Modifications cognitives après AVC	50% (entre 3-15 mois après un AVC) ³¹
Fatigue	57% ³²
Epaule hémiplegique douloureuse	25% ³³
Douleurs centrales après AVC	8-11% ³⁴
Thrombose veineuse profonde	40% (après 21 jours) ³⁵

régulier peut s'avérer nécessaire pendant une courte période. Chez les patients atteints d'incontinence d'urgence, les anticholinergiques sont souvent utiles. Les programmes d'entraînement vésical permettent d'éviter l'effet démoralisant de l'incontinence ainsi que la mise en place d'un cathéter.

La *spasticité* est une conséquence de l'atteinte de la voie pyramidale. Un membre atteint peut évoluer d'une faible paralysie à un tonus croissant avec spasmes de flexion et contractures. Ce schéma de rétablissement peut arrêter d'évoluer à n'importe quelle phase. Certaines formes de spasticité sont utiles pour le patient, surtout pour la position debout et la marche. Lorsqu'on traite la spasticité, il est dès lors toujours nécessaire d'évaluer l'effet handicapant global. Les antispasmodiques oraux n'ont qu'un effet limité. Les facteurs qui peuvent renforcer la spasticité sont la présence de contractures, d'une anxiété ou d'une douleur locorégionale, comme c'est le cas lors d'infections ou d'escarres de décubitus. Tous ces facteurs doivent être éliminés avant de prévoir des techniques pharmacologiques classiques ou plus récentes (par exemple, la toxine botulique) ou des approches chirurgicales.

L'*apraxie* est un trouble des mouvements volontaires dans lequel aucun mouvement ou activité volontaire ne peuvent être initiés malgré la présence d'une force, d'une sensibilité, d'une coordination ou d'une intelligence adéquates. On peut ainsi citer l'apraxie constructionnelle, l'apraxie d'habillement, l'apraxie idéationnelle, etc.

Les *déficits sensoriels* sont parfois sous-estimés parce qu'il arrive souvent que le patient ne s'en plaigne pas. On observe,

par exemple, ce type de déficit sur le plan moteur au niveau d'un membre supérieur qui a bien récupéré, mais que le patient n'utilise cependant pas en raison d'un déficit sensoriel persistant. En cas de lésions du thalamus, du cortex sensoriel ou du tronc cérébral, des syndromes douloureux neuropathiques centraux très invalidants peuvent se développer.³⁴

L'épaule hémiplegique douloureuse empêche une revalidation adéquate. Le *syndrome épaule-main* (ou syndrome de Steinbrocker) se retrouve chez environ 7% des patients qui ne présentent qu'un déficit moteur, chez 59% de ceux atteints d'un déficit sensori-moteur et chez 61% des sujets présentant un déficit moteur, un déficit de sensibilité et une négligence visuelle. La mise en place précoce d'une écharpe ou d'un soutien du bras réduit le risque de lésion.

La *thrombose veineuse profonde* et l'*embolie pulmonaire* constituent un risque plus important chez les patients alités ou en chaise roulante. Les héparines de bas poids moléculaire réduisent le risque de thrombose veineuse profonde. La mesure préventive la plus efficace est une mobilisation et une activation précoces.

Résultats

Il est pratiquement impossible de déterminer le pronostic d'un AVC chez un patient individuel à la phase aiguë de l'accident. Le sexe du patient ne semble pas influencer le degré de récupération. L'âge et l'importance du déficit au début des symptômes sont les meilleurs prédicteurs du rétablissement. Certains sous-types tels que les infarctus cérébraux lacunaires guérissent mieux que d'autres. La récupération la plus marquée se

produit au cours des premiers mois qui suivent l'AVC, avec une amélioration plus lente après quelques mois. Les échelles de handicap ne s'améliorent que de manière minime après 6 mois et pratiquement plus 12 mois après le développement de l'AVC.^{41, 42}

Prévention des AVC

La **figure 3** représente un aperçu sommaire des mesures de prévention secondaire basées sur les preuves et découlant de grands essais cliniques après AVC ou AIT.

Antithrombotiques en prévention des AVC

En raison du risque élevé de récurrence de l'AVC et d'autres accidents vasculaires, les patients seront traités, selon la cause de l'AVC, par inhibition plaquettaire ou anticoagulation orale. Chez les patients

atteints de fibrillation auriculaire, l'anticoagulation orale prévient également le risque de développer un premier AVC.

Anticoagulation orale

Une anticoagulation orale par anti-vitamine K sera choisie chez les patients présentant une pathologie cardiaque emboligène manifeste telle qu'une fibrillation auriculaire ou une valvule artificielle biologique ou métallique. L'objectif thérapeutique est d'atteindre un INR compris entre 2 et 3.⁴³

Anticoagulation orale en prévention secondaire

Dans l'étude European Atrial Fibrillation Trial, une anticoagulation orale s'est révélée nettement supérieure à l'aspirine et à un placebo chez les patients victimes d'un AIT ou d'un AVC. Chez ces patients, le risque d'AVC sans thérapie était d'environ 12% par an.⁴⁴

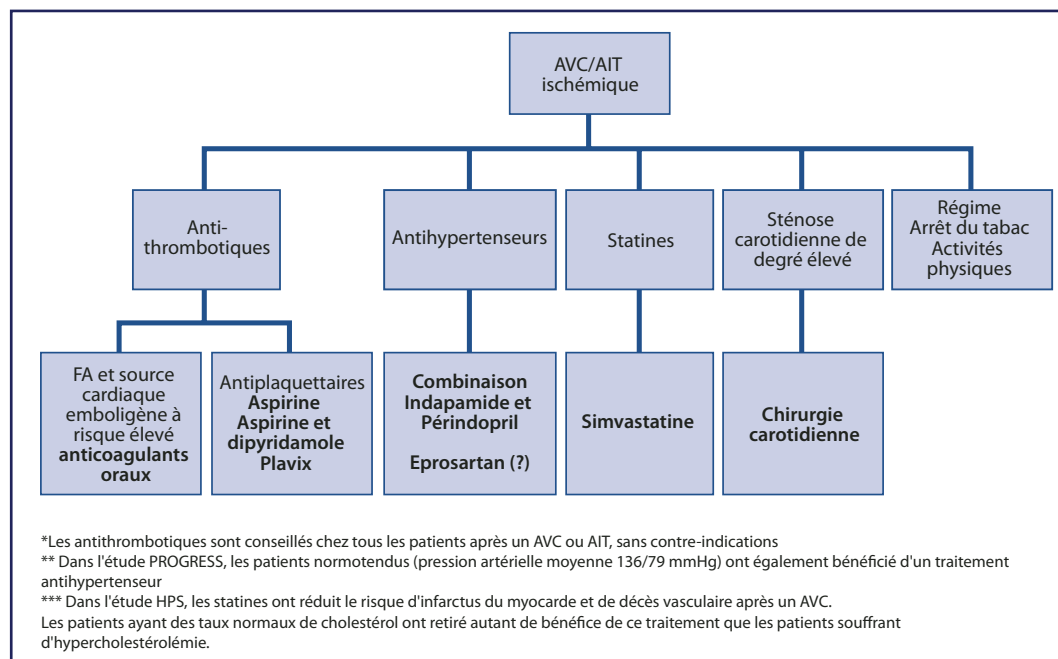


Figure 3. Prévention secondaire après AVC ou AIT (basée sur les preuves) Année 2005

Anticoagulation orale en prévention primaire

Une anticoagulation orale est également indiquée en prévention primaire et est préférable à l'aspirine chez les patients à haut risque d'AVC.⁴⁵ Des modèles de risque ont démontré qu'une anticoagulation orale est indiquée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui sont âgés de plus de 75 ans ou qui souffrent d'hypertension artérielle, de diabète ou d'insuffisance cardiaque.⁴⁶ Les anticoagulants oraux sont trop peu prescrits. La plupart des médecins surestiment le risque d'hémorragie lié aux chutes.⁴⁷

Inhibition plaquettaire

Une inhibition plaquettaire est indiquée chez les patients sans source cardiaque emboligène ou qui présentent une contre-indication à l'anticoagulation orale après un AVC.⁴⁸

A. Acide acétylsalicylique Prévention primaire

Six études ont étudié le rôle de l'aspirine dans la prévention de l'AVC chez les patients sans antécédents d'IMA ou d'AVC. L'effet de l'aspirine varia selon le sexe. Chez les hommes, une augmentation non-significative du risque d'AVC fut observée, probablement par augmentation des hémorragies cérébrales. Le risque d'hémorragies cérébrales sous aspirine est de 2 par 10.000 patients traités pendant un an en prévention primaire.⁴⁹ Une grande étude récente effectuée chez environ 40.000 femmes a montré, par contre, une diminution des AVC, sans toutefois réduire le risque d'IMA ou la mortalité totale.⁵⁰ La dose utilisée dans cette étude était relativement basse (100 mg tous les deux jours).

Il semble utile de proposer un traitement de prévention primaire par aspirine au patient porteur de facteurs de risques multiples tels qu'hypertension artérielle, diabète ou présence d'une sténose carotidienne asymptomatique.

Prévention secondaire

Plusieurs études multicentriques randomisées ont estimé le bénéfice d'un traitement à l'aspirine chez des patients ayant présenté des accidents vasculaires ischémiques. En méta-analyse, un effet bénéfique sur tous les événements vasculaires (AVC, IMA et mort vasculaire) est démontré avec une réduction d'environ 25%. Le risque de récurrence AVC n'est que modestement réduit (13 à 16 pourcent).⁵¹ La FDA recommande une dose de traitement allant de 50 à 325 mg par jour.⁴⁸

B. Les thiényopyridines

La ticlopidine est un dérivé ayant des propriétés anti-thrombotiques dont le mécanisme reste encore non complètement déterminé. Cet anti-aggrégant a une action antiplaquettaire qui apparaît généralement après sept jours et se prolonge autant de jours après l'arrêt du traitement. La ticlopidine inhibe l'activation plaquettaire et la libération des granules par action sur le métabolisme de l'ADP. L'efficacité de la ticlopidine par rapport à un placebo dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux a été démontrée par l'étude «CATS». L'étude «TASS» a comparé, dans cette indication, l'aspirine (1,3 g/jour) à la ticlopidine (500 mg/jour) chez 3.000 patients. La réduction du risque sous ticlopidine par rapport à l'aspirine augmenta de 21% au cours de la première année; par contre, aucun effet sur le risque d'infarctus du myocarde ou sur la mortalité ne fut observé.

La posologie recommandée est actuellement de 500 mg/jour en deux prises. Les effets secondaires rencontrés consistent en diarrhée, atteinte dermatologique et neutropénie marquée ou en un purpura thrombopénique (fatal dans 50% des cas). La ticlopidine fut donc le premier anti-plaquettaire à représenter une alternative possible à l'aspirine dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux. A l'heure actuelle, avec l'avènement du clopidogrel, ce traitement n'est pratiquement plus prescrit en raison de ses effets secondaires hématologiques nécessitant des contrôles réguliers pendant 3 mois.⁴⁸

Le clopidogrel est une thiényopyridine, dont la structure chimique diffère peu de la ticlopidine. L'étude CAPRIE a démontré son efficacité par rapport à l'aspirine, une réduction de risque de 8,7 % de l'AVC, de l'infarctus du myocarde et de la mortalité d'origine vasculaire étant observée dans un groupe de 18.000 patients souffrant soit d'un AVC, d'une coronaropathie ou d'une claudication des membres inférieurs.²

Les résultats de l'étude MATCH évaluant les effets de l'association clopidogrel-aspirine par rapport au clopidogrel seul chez les patients à haut risque de récurrence n'a pas démontré de bénéfice lorsque les deux molécules antiplaquettaires furent associées; le gain en faveur de l'association fut discret et non significatif par rapport au clopidogrel seul.⁵²

C. Dipyridamole

L'étude ESPS2 a démontré que l'association dipyridamole-aspirine apportait une réduction de 18 % du risque d'AVC et de décès comparé à des doses d'aspirine de 50 mg chez les patients ayant souffert d'un AVC ou d'un AIT.^{48, 53}

Les antihypertenseurs en prévention des AVC

L'hypertension est le principal facteur de risque traitable pour les AVC, aussi bien pour les AVC ischémiques que pour les hématomes intracérébraux. Des valeurs tensionnelles même légèrement augmentées (130/85 mmHg) semblent accroître à long terme le risque d'AVC. Il faut dès lors, traiter tant l'hypertension systolique que l'hypertension diastolique. Un traitement énergique d'une hypertension isolée est également impératif chez les sujets âgés. Dans ce groupe de patients, le risque d'AVC a pu être réduit de 40%, en dehors des bénéfices observés sur le plan de l'insuffisance cardiaque et de la démence.

Le traitement de l'hypertension en prévention primaire des AVC et d'autres conséquences cardiovasculaires n'entre pas dans le cadre de ce chapitre. Deux études ont été spécifiquement menées en prévention secondaire chez des patients atteints d'AVC. L'étude PROGRESS a comparé l'effet d'une monothérapie par périndopril et d'un traitement combiné par diurétique et périndopril à un placebo chez des patients normotendus (selon l'ancienne définition <160/90 mmHg) ainsi que chez des patients hypertendus.⁵⁴ L'étude MOSES a évalué l'effet de l'éprosartan comparé à la nitrendipine en prévention secondaire post-AVC.⁵⁵

Dans l'étude en double aveugle PROGRESS (n = 6.105), le médecin traitant a décidé, après une période de rodage, si le patient devait recevoir une monothérapie par périndopril ou placebo ou s'il avait besoin d'un traitement combiné. Dans ce dernier cas, le patient a alors reçu une association de périndopril et

d'indapamide ou un double placebo. Le critère d'évaluation principal, une réduction des récurrences d'AVC, a été atteint (4% de réduction du risque absolu, 28% de réduction du risque relatif). Dans le groupe sous monothérapie, où la réduction tensionnelle a été la plus faible, aucun bénéfice significatif du périndopril (5% de réduction du risque relatif) ne fut cependant noté. Dans le groupe sous traitement combiné, où la réduction tensionnelle fut la plus importante, une diminution spectaculaire du risque d'AVC (42% de réduction du risque relatif) fut observé. Pour la première fois, il fut ainsi démontré que le risque de récurrence d'AVC ischémique ou hémorragique était diminué aussi bien chez les patients atteints d'AVC ischémique que chez ceux victimes d'une hémorragie cérébrale.⁵⁴ Un bénéfice du traitement a également été décrit chez les patients qui présentaient une pression artérielle inférieure à 160/90 mmHg en début d'étude et qui ont reçu le traitement combiné (n = 822; 42% de réduction du risque relatif).

Dans l'étude ouverte indépendante MOSES (n = 1.405), l'effet de l'éprosartan a été directement comparé à celui de la nitrendipine, un antagoniste calcique, testé auparavant dans l'étude Syst-Eur. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en ce concerne les valeurs tensionnelles atteintes lors d'une mesure tensionnelle de 24 heures. Le critère d'évaluation principal, combinant la mortalité et la survenue d'AVC et d'IDM, en ce compris les récurrences, a été significativement plus fréquemment rencontré chez les patients initialement traités par nitrendipine (21% de réduction du risque relatif; p=0,014). Alors que dans la plupart des études, l'accent est mis statistiquement sur la prévention de la première récurrence, on n'a pas, dans cette

étude, observé d'effet sur ce critère spécifique: ce n'est qu'en incluant toutes les récurrences qui se sont produites chez tous les patients, que l'on a pu mettre en évidence un effet significatif. La question de savoir si les sartans possèdent des propriétés protectrices additionnelles qui feraient de ces médicaments des produits de prédilection après un AVC, reste ouverte.

Traitement hypolipémiant

L'hypercholestérolémie (cholestérol total >180 mg/dl) est un facteur de risque modifiable pour les AVC ischémiques (risque relatif de 1,6), surtout les AVC causés par une macroangiopathie athéromateuse (risque relatif de 3,2) ou une microangiopathie des artères perforantes profondes (AVC lacunaire; risque relatif de 2,4). Cette association est la plus importante chez les patients de moins de 65 ans et chez ceux présentant un taux d'HDL-cholestérol <50 mg/dl.

Dans une méta-analyse, les fibrates (à l'exclusion du gemfibrozil, non disponible en Belgique), les résines, et le régime pauvre en graisse se sont révélés inefficaces dans la prévention des AVC. Les statines, par contre, sont bénéfiques non seulement en raison de leur effet hypolipémiant, mais aussi de leurs activités additionnelles sur la formation et la stabilisation de la plaque athéromateuse (effet anti-inflammatoire et anti-thrombotique, restauration de la fonction endothéliale). Une méta-analyse reprenant toutes les études randomisées montre que les statines réduisent significativement le risque d'AVC de 21%, mais pas le risque d'AVC fatal (-9%).⁵⁶ Chaque réduction de 10% du taux de LDL cholestérol diminue de 15,6% le risque de tout AVC.

Statines

En Belgique, cinq statines sont disponibles: pravastatine, simvastatine, atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine.

Même si elles réduisent significativement le taux de cholestérol total et de LDL, toutes n'ont pas été évaluées dans des études cliniques randomisées portant sur la prévention des AVC.

Prévention primaire

Chez les sujets à haut risque, l'étude ASCOT-LLA fut positive en démontrant une diminution du risque d'AVC (-27%) par l'atorvastatine 10mg chez des sujets à haut risque et hypertendus traités.⁵⁷ Les études WOSCOP (sujets à haut risque sans antécédent de maladie coronarienne) et ALLHAT-LLT (sujets hypertendus traités à haut risque) n'ont pas montré d'efficacité pour la pravastatine 40 mg dans la prévention des AVC.^{58, 59} Chez des patients à haut risque avec antécédent cardiovasculaire (maladie coronarienne, AVC, maladie vasculaire périphérique, diabète), l'étude HPS a montré une réduction significative du risque d'AVC ischémique non fatal par la simvastatine 40 mg (-30%) et une tendance à la réduction des AVC mortels, mais sans que la signification statistique soit atteinte (-25%).⁶⁰ Dans cette étude, la diminution du risque est de la même amplitude quel que soit le taux de cholestérol. L'étude CARDS a montré que l'atorvastatine 10 mg réduit de 37% le risque de maladie cardiovasculaire majeure et de 48% le risque d'AVC chez des patients diabétiques de type 2 avec un taux normal de LDL cholestérol (moyenne, 117 mg/dl) et présentant une albuminurie ou une rétinopathie (témoignant de l'atteinte d'un organe cible) ou porteurs d'un facteur de risque comme l'hypertension artérielle ou le tabagisme.⁶¹

Chez les patients de plus de 70 ans à haut risque cardiovasculaire, les études HPS (simvastatine 40 mg) et ASCOT (atorvastatine 10 mg) ont montré une réduction du risque d'AVC de respectivement 29% et 31%. Par contre, l'étude PROSPER n'a pas démontré de différence significative pour la prévention des AVC par la pravastatine 40 mg, mais la période de suivi était courte (3 ans) et le nombre d'événements neurovasculaires trop faible pour atteindre une puissance statistiquement suffisante.⁶²

Prévention secondaire

En prévention secondaire après un infarctus du myocarde, la pravastatine 40 mg (-23 et -32%) (LIPID, CARE) et la simvastatine 40 mg (-24%) (4S) ont démontré leur efficacité en réduisant le risque d'AVC.⁶³⁻⁶⁵ L'étude TNT a démontré, chez des patients présentant une maladie coronarienne stable avec un taux de LDL cholestérol <130 mg/dl avant traitement, la supériorité de l'atorvastatine 80 mg (taux moyen de LDL atteint: 77 mg/dl) par rapport à l'atorvastatine 10 mg (taux moyen de LDL atteint, 101 mg/dl) pour la prévention d'un événement cardiovasculaire majeur (-22%) ou d'un AVC fatal ou non fatal (-25%). A la suite de cette étude, de nouvelles recommandations ont été prescrites pour traiter les malades présentant un antécédent de maladie coronarienne même s'ils présentent un taux de LDL cholestérol faible. La valeur cible a en outre été réduite à <100 mg/dl.⁶⁶

En prévention secondaire après un AVC, la simvastatine 40 mg réduit de 20% le risque d'un événement cardiovasculaire majeur,⁷ mais pas celui d'un AVC ischémique ou hémorragique (-2%). La réduction du risque d'un AVC ischémique seul se situe juste à la limite de la signifi-

tion statistique (-19%) (HPS).⁶⁰ Cette absence de significativité peut être due, d'une part, au petit nombre d'événements neurovasculaires observés durant l'étude et, d'autre part, au long délai séparant le moment où est survenu le premier AVC, nécessaire à l'inclusion, et l'enrôlement du patient dans l'étude (moyenne de 4 années). Comme le risque d'AVC décline significativement après une première attaque, ceci peut expliquer la faible incidence des événements neurovasculaires dans cette étude. L'étude SPARCL est en cours pour évaluer le bénéfice de l'atorvastatine en prévention secondaire après un AVC.

En conclusion, chez les sujets à haut risque, présentant en outre une hypertension artérielle ou chez ceux dont le taux de LDL cholestérol est inférieur à 130 mg/dl, l'atorvastatine est recommandée pour la prévention des AVC. La simvastatine est recommandée chez les sujets présentant un antécédent cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, ou maladie artérielle périphérique) ou un diabète. Chez ces sujets à haut risque, la prévention de l'AVC doit s'inscrire néanmoins dans le cadre de la prévention de tout événement cardiovasculaire majeur, et la prescription d'une statine doit demeurer rationnelle en recourant à des scores prédictifs (Framingham, SCORE).

Chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde, la pravastatine, la simvastatine, et l'atorvastatine (80 mg par rapport à 10 mg) réduisent significativement le risque d'AVC et peuvent être recommandées. En prévention secondaire après un AVC, le bénéfice d'une statine reste encore controversé, car la simvastatine réduit le risque d'AVC, mais à la limite de la signification. Les résultats de l'étude SPARCL sur la prévention des

AVC par l'atorvastatine sont donc très attendus.

En tout état de cause, plus le taux de LDL-cholestérol est bas, plus le risque d'AVC ou de tout autre événement cardiovasculaire majeur est faible. La valeur cible à atteindre est un taux de LDL-cholestérol <115 mg/dl, voire <100 mg/dl pour les patients avec un antécédent de maladie coronarienne stable.

Sténose carotidienne

La sténose carotidienne symptomatique: traitement médical versus chirurgical

Deux études cliniques «majeures» réalisées au début des années nonante, NASCET et ECST, ont démontré le bénéfice de l'endarterectomie carotidienne par rapport au traitement médical dans le cas de sténose symptomatique supérieure ou égale à 70 %. Les symptômes liés à la sténose carotidienne incluent les cécités monoculaires transitoires ou autres symptômes liés à l'ischémie dans le territoire carotidien, mais pas les syncopes, les vertiges ou les diplopies.

La méta-analyse du «Carotid Endarterectomy Trialist's Collaboration» publiée en 2003 a regroupé tous les patients randomisés au cours des 20 dernières années et totalise 6.092 cas ainsi qu'un suivi de 35.000 années x patients.⁶⁷ Cette méta-analyse a montré une augmentation significative de la morbidité liée au risque d'AVC et de décès périopératoire pour les patients présentant une sténose inférieure à 30%, une absence de bénéfice de la chirurgie pour les sténoses comprises entre 30 et 49%, et un certain bénéfice de la chirurgie

chez les patients avec une sténose comprise entre 50 et 69 % (n=1549, ARR=7,8%, p=0,002). Elle a confirmé le bénéfice significatif de la chirurgie pour les sténoses supérieures ou égales à 70% (n=1.095, ARR= 15,3 %, p<0,0001). Le risque péri-opératoire moyen d'AVC ou de décès était de 7,0 % (IC 95% = 6,2 à 8,0%). De manière intéressante, la méta-analyse du «Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration» a également montré que le bénéfice de la chirurgie ne dépendait pas seulement du degré de la sténose, mais aussi de caractéristiques comme l'aspect ulcéré ou irrégulier de la plaque athéromateuse par rapport aux plaques lisses. Elle a, en outre, montré que ce bénéfice diminuait avec l'augmentation du délai entre l'intervention et l'accident neuro-vasculaire.⁶⁸

Délai entre l'accident vasculaire et l'endartériectomie

Un délai arbitraire de 4 à 6 semaines après un AVC était généralement recommandé avant de réaliser une endartériectomie. Ce principe se base sur d'anciennes études rétrospectives faisant état d'un risque accru, allant de 1,2 à 20% selon les études, de complications dont la transformation hémorragique de l'AVC après chirurgie carotidienne précoce. L'analyse secondaire des résultats de NASCET a montré que, dans le groupe traité médicalement, le taux le plus élevé de récurrence d'AVC se situait dans les 30 jours après l'événement initial.

Par ailleurs, cette même sous-analyse de NASCET a montré que le taux de complications parmi le groupe de patients opérés «précocement» (dans les 30 jours suivant l'AVC) n'était pas supérieur à celui du groupe opéré plus tardivement (plus de 30 jours après l'AVC). Cette observation fut corroborée par des études plus

récentes montrant la possibilité d'effectuer, sans excès de complications, une endartériectomie dans des délais de moins d'une semaine après l'AVC. Chez un patient présentant un AVC sans handicap secondaire ou un AIT, un traitement endéans les deux semaines après le début des symptômes est recommandé.

La sténose carotidienne asymptomatique : traitement médical versus chirurgical

L'étude ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study), publiée en 1995, démontra le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne. Une méta-analyse des principales études randomisées sur la chirurgie des sténoses carotidiennes asymptomatiques a conclu que le bénéfice absolu de l'endartériectomie dans cette indication était faible, vu le nombre restreint d'AVC parmi les patients traités médicalement.⁶⁹ L'incidence d'AVC est de 2,3% par an selon l'étude ACAS, pour des sténoses supérieures à 60%. Ces résultats ont été corroborés par l'étude Européenne ACST: effet significatif du traitement dans la réduction de l'AVC, mais faible risque annuel.⁶⁰ Le traitement n'est donc efficace qu'à long terme. Aucune des études n'a randomisé les octogénaires. L'étude ACST n'a pas démontré un effet bénéfique chez le patient de plus de 75 ans.⁷¹

L'EUSI ne donne pas de réponse précise dans ses «recommandations pour le traitement de l'AVC» publiées en 2003, indiquant que «le traitement médical seul est la meilleure alternative pour beaucoup de sujets asymptomatiques».¹⁵ Aussi, la seule réponse claire est que l'endartériectomie est contre-indiquée pour les sténoses asymptomatiques inférieures à 60% (mesurées selon NASCET). Pour les

sténoses supérieures à 60%, un certain bénéfice de la chirurgie existe par rapport au traitement médical seul, mais il convient d'évaluer au cas par cas le rapport risques-bénéfices de l'endartériectomie au vu des données de la littérature et du taux de complications péri-opératoires (l'AVC) qui ne doit pas dépasser 3%.

Traitement de la sténose carotidienne: endartériectomie versus traitement endovasculaire?

Une première méta-analyse incluant les 5 études randomisées qui comparaient traitement endovasculaire et endartériectomie carotidienne réalisées à ce jour et totalisant 1.269 patients a récemment été publiée en 2005.⁷² L'analyse à 30 jours de suivi n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le traitement endovasculaire et chirurgical pour le taux d'AVC, d'infarctus myocardique et de décès, mais l'intervalle de confiance était très grand en raison de l'hétérogénéité des critères d'évaluation appliqués dans les différentes études. De plus, un système de protection cérébral ne fut pas utilisé systématiquement avant le largage du stent dans toutes ces études. À un an de suivi et en prenant comme critère d'évaluation combiné le taux d'AVC et de décès, les résultats semblent en faveur du traitement endovasculaire. Ce résultat est essentiellement dû à l'étude SAPPHERE où le taux de complications (décès, AVC et infarctus myocardique combinés) était de 12,5% dans le groupe de patients traités par voie endovasculaire et de 20,1% dans le groupe chirurgical.⁷³ Il faut noter que cette étude incluait un grand nombre de sténoses asymptomatiques (71%), essentiellement des patients à haut risque chirurgical et que l'infarctus myocardique

faisait partie des critères d'évaluation primaire, pouvant ainsi constituer un biais de sélection en faveur du traitement endovasculaire. Par contre, le traitement endovasculaire réduit significativement le taux de paralysie de nerfs crâniens par rapport à la chirurgie dans les 5 études randomisées.

À ce jour, 4 études randomisées comparant le traitement endovasculaire de la sténose carotidienne à la chirurgie sont en cours. Les résultats de ces études randomisées devraient déterminer si le stenting carotidien constitue une réelle alternative à l'endartériectomie dans le traitement de la sténose carotidienne.⁷⁴

Références

1. Devroey D, Van Casteren V, Buntinx F. Registration of stroke through the belgian sentinel network and factors influencing stroke mortality. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:272-279
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Caprie steering committee. *Lancet.* 1996;348:1329-1339
3. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, Kaste M, Sivenius J, Hennerici MG, Hacke W. Prevention. European stroke initiative. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 2:15-29
4. Langhorne P. *Stroke units: An evidence based approach.* London: BMJ Publishing Group; 1998.
5. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, Goldstein LB, Gorelick PB, Howard G, Kittner SJ, Manolio TA, Whisnant JP, Wolf PA. American heart association prevention conference. Iv. Prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke.* 1997;28:1507-1517
6. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke council of the american heart association. *Stroke.* 2001;32:280-299
7. Rothwell PM. Incidence, risk factors and prognosis of stroke and tia: The need for high-quality, large-scale epidemiological studies and meta-analyses. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16 Suppl 3:2-10
8. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: A population-based study in rochester, minnesota, 1975 through 1989. *Neurology.* 1998;50:208-216
9. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD000197
10. Jorgensen HS, Kammersgaard LP, Nakayama H, Raaschou HO, Larsen K, Hubbe P, Olsen TS. Treatment and rehabilitation on a stroke unit improves 5-year survival. A community-based study. *Stroke.* 1999;30:930-933
11. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke.* 1999;30:1524-1527
12. Asplund K, Hulter Asberg K, Norrving B, Stegmayr B, Terent A, Wester PO. Riiks-stroke - a swedish national quality register for stroke care. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15 Suppl 1:5-7
13. Stegmayr B, Asplund K, Hulter-Asberg K, Norrving B, Peltonen M, Terent A, Wester PO. Stroke units in their natural habitat: Can results of randomized trials be reproduced in routine clinical practice? Riiks-stroke collaboration. *Stroke.* 1999;30:709-714
14. Langhorne P, Pollock A. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing.* 2002;31:365-371
15. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, Leys D, Kwiecinski H, Toni P, Langhorne P, Diener C, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Gunnar N, Bath P, Olsen TS, Gugging M. European stroke initiative recommendations for stroke management-update 2003. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16:311-337
16. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, Butman JA, Patronas N, Alger JR, Latour LL, Luby ML, Baird AE, Leary MC, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca JP, Davis S, Dunn B, Todd JW, Ezzeddine MA, Haymore J, Lynch JK, Davis L, Warach S. Comparison of mri and ct for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama.* 2004;292:1823-1830
17. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1587
18. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The proact ii study: A randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Jama.* 1999;282:2003-2011
19. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T, Roine RO, Kallela M, Hoppola O, Kaste M. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *Jama.* 2004;292:1862-1866
20. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD000024
21. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD000029
22. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344:1450-1460
23. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: Relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke.* 2004;35:1364-1367
24. Broderick JP, Adams HP, Jr., Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke.* 1999;30:905-915
25. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (stich): A randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387-397

26. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2005;352:777-785
27. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med.* 2005;352:1677-1684
28. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: A meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2529-2539
29. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: The german stroke registers study group. *Arch Intern Med.* 2004;164:1761-1768
30. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke.* 2005;36:1330-1340
31. Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Kenny RA. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke.* 2003;34:2440-2444
32. De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1714-1720
33. McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:466-469
34. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology.* 2004;62:S30-36
35. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Coshall C, Moody A, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35:2320-2325
36. Khan F. Poststroke depression. *Aust Fam Physician.* 2004;33:831-834
37. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: Systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke.* 2004;35:794-802
38. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1051-1057
39. Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: A major but neglected issue. *Cerebrovasc Dis.* 2001;12:75-81
40. Montane E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: A systematic review. *Neurology.* 2004;63:1357-1363
41. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part ii: Time course of recovery. The copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:406-412
42. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part i: Outcome. The copenhagen stroke study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995;76:399-405
43. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:429S-456S
44. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Eaft (european atrial fibrillation trial) study group. *Lancet.* 1993;342:1255-1262
45. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, Hellemons BS, Koefed BG, Laupacis A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med.* 2003;163:936-943
46. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *Jama.* 2002;288:2441-2448
47. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-685
48. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The seventh accp conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004;126:483S-512S
49. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: An update. *Stroke.* 2005;36:1801-1807
50. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304
51. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:255
52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-337
53. Leonardi-Bee J, Bath PM, Boussier MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke.* 2005;36:162-168
54. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041

55. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses). *Stroke*. 2005;36:1218-1226
56. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-2909
57. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ascot-lla): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-1158
58. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of scotland coronary prevention study (woscops). *Circulation*. 1998;97:1440-1445
59. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt). *Jama*. 2002;288:2998-3007
60. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22
61. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-696
62. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-1630
63. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009
64. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:317-326
65. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The scandinavian simvastatin survival study (4s). *Lancet*. 1994;344:1383-1389
66. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435
67. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116
68. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-924
69. Chambers B, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD001923
70. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-1502
71. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: Asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004;35:2425-2427
72. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: A cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36:905-911
73. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-1501
74. Brown MM, Hacke W. Carotid artery stenting: The need for randomised trials. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18:57-61