



Recommandation de bonne pratique

« Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (Actualisation) »

Note de cadrage

Mars 2012

Sommaire

1	Origine de la demande	3
2	Contexte et enjeux	3
2.1	La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) : un enjeu de santé publique	3
2.2	Le plan d'actions national AVC 2010-2014	3
2.3	Les enjeux de la prévention vasculaire des infarctus cérébraux et des AIT	4
2.4	Définitions et épidémiologie	4
3	Cadrage du thème de travail	5
3.1	Nouvelles données identifiées depuis 2008	5
3.2	Délimitation du thème	7
3.3	Population concernée par le thème	7
3.4	Professionnels concernés par le thème	8
4	Modalités de réalisation	8
4.1	Méthode de travail retenue	8
4.2	Composition des groupes d'experts	8
4.3	Productions prévues et plan de diffusion	9
4.4	Outils d'implémentation et mesures d'impact envisagées	9
4.5	Actualisation des recommandations	9
4.6	Calendrier prévisionnel	9
5	Avis des instances de la HAS	10
5.1	Avis de la Commission Recommandations de Bonne Pratique (CRBP)	10
5.2	Avis du Collège de la HAS	10
	Annexe 1. Nouvelles données identifiées depuis 2008	11
	Annexe 2. Organismes professionnels et associations de patients contactés	17
	Références	18

1 Origine de la demande

La présente recommandation vise à actualiser la recommandation « Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire » publiée par la HAS en 2008 et suspendue par décision du Collège en septembre 2011, en raison d'une faiblesse de forme dans la gestion des liens d'intérêts.

La demande initiale de recommandations émanait de la Société française neurovasculaire (SFNV) et de la Société française de neurologie. Cette recommandation vient compléter les autres travaux réalisés par l'Anaes puis la HAS sur la prise en charge initiale des accidents vasculaires cérébraux (AVC), sur les unités neuro-vasculaires, sur la place de l'imagerie, sur la prise en charge des accidents ischémiques transitoires (AIT) et sur les sténoses carotidiennes.

2 Contexte et enjeux

2.1 La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) : un enjeu de santé publique

La prise en charge des AVC est un enjeu de santé publique au regard de leur fréquence, de leur mortalité, du risque de handicap pour les individus. En effet, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer, 30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité en France (1,2). La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a fixé pour objectif de réduire la fréquence et la sévérité des séquelles fonctionnelles des AVC (objectif 72) (3).

2.2 Le plan d'actions national AVC 2010-2014

En avril 2010, faisant suite à l'état des lieux sur la prévention et la prise en charge des AVC et aux propositions faites par le Comité de pilotage AVC (1), a été publié le « plan d'actions national accidents vasculaires cérébraux AVC 2010-2014 » (4). Ce comité réunissait des représentants des professionnels de santé, des associations d'usagers, des établissements hospitaliers et des institutions.

Le plan d'actions national AVC 2010-2014 repose sur 4 axes, parmi lesquels l'axe 1 qui vise à améliorer la prévention et l'information de la population avant, pendant et après l'AVC.

La première action du plan est de développer la prévention de l'AVC. Elle comporte 3 sous-actions :

- déployer des actions de dépistage et de prévention du risque cardio-neuro-vasculaire chez les personnes à haut risque : actions portant sur la prévention, le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA) et du diabète et sur l'aide à l'arrêt du tabac. Ces actions s'adressent à la fratrie des personnes à risque ou victimes d'AVC ;
- poursuivre les actions de prévention primaire du risque cardio-neuro-vasculaire pour toute la population : lutte contre le tabagisme, actions portant sur la nutrition ;
- mettre en œuvre un programme pluriannuel de prévention cardio-vasculaire en direction des assurés sociaux.

Dans un premier bilan du plan réalisé en 2011, les actions mises en place concernaient essentiellement le développement des unités neuro-vasculaires (dont le nombre est passé de 79 en 2009 à 118 mi-2011). La mise en place des filières de prise en charge incluant

notamment l'aval de l'hospitalisation reste à faire (intervention d'E. Fery-Lemonnier aux journées annuelles de la SFNV en novembre 2011).

2.3 Les enjeux de la prévention vasculaire des infarctus cérébraux et des AIT

Outre la poursuite de la rééducation afin de limiter le handicap fonctionnel, les principaux enjeux sont la prévention des récurrences et la maîtrise des facteurs de risque (5).

Après un premier infarctus cérébral, le risque de récurrence est important, 10% la première année et 20 à 30% à 5 ans. Ce risque est plus élevé que celui d'un premier infarctus cérébral dans la même population, après appariement sur l'âge et le sexe. Il est maximal immédiatement après l'infarctus. Plus de 90 % des récurrences d'AVC sont des infarctus cérébraux.

L'infarctus cérébral confère non seulement un risque de récurrence mais également un risque d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire. Après un infarctus cérébral, le risque annuel d'infarctus du myocarde a été estimé à 2,1% et celui de décès d'origine vasculaire à 2,2% (6).

La prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un AIT comporte non seulement un traitement spécifique en fonction de l'étiologie de l'infarctus cérébral ou de l'AIT mais également le contrôle des facteurs de risque vasculaires (6). Une partie des facteurs de risque est commune à toutes les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabac, sédentarité, mauvaises habitudes alimentaires) et est accessible à la prévention (5) ; des études ont montré que le contrôle strict de l'hypertension artérielle et du diabète de type 2 réduit le risque d'AVC mortels et non mortels de 44 % (1).

2.4 Définitions et épidémiologie

► Définitions et étiologies des AVC

Les événements vasculaires cérébraux correspondent à plusieurs entités distinctes (6) :

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

Parmi les AVC, 89% sont ischémiques (7).

Les trois principales causes d'infarctus cérébral sont l'athérosclérose des artères cervicales, intracrâniennes ou de l'aorte ; les embolies d'origine cardiaque ; les maladies des petites artères cérébrales, responsables des infarctus lacunaires. D'autres causes plus rares peuvent être rencontrées : dissections des artères cervicales ou intracrâniennes, thrombophilies, etc. Un nombre élevé d'infarctus cérébraux restent de cause indéterminée (6).

► Incidence des AVC

En France, l'incidence annuelle des AVC est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000 à 145 000 AVC par an (8). La prévalence des personnes ayant des antécédents d'AVC dans la population est estimée à 1,2% (n=800 000) ; elle est de 0,8% pour les AVC avec séquelles (n=500 000)¹.

L'âge moyen de survenue de l'AVC, déterminé à partir des données du registre dijonnais des AVC de 1985 à 2004, est de 71,4 ans chez l'homme et de 76,5 ans chez la femme (8) ; lors de la survenue d'un AVC, 50% des patients sont âgés de plus de 75 ans mais 25% ont moins de 65 ans (9). Le rôle de l'âge et le vieillissement de la population laissent envisager une augmentation du nombre de patients ayant un AVC et du poids de cette pathologie pour la société. Les travaux menés dans le cadre du Comité de pilotage AVC concluent à une dépense annuelle d'environ 8,3 milliards d'euros (5,9 milliards pour le secteur de soins, et 2,4 milliards d'euros pour le secteur médico-social) (1).

Les données recueillies par le registre dijonnais des AVC indiquent que les taux standardisés d'incidence n'ont pas diminué entre 1985 et 2004. Cette stagnation est en partie liée à la plus grande sensibilité des moyens diagnostiques et à l'élargissement de la définition des AVC. On note toutefois une diminution des taux standardisés d'hospitalisation pour AVC entre 2000 et 2006 (-7,1% d'après le PMSI-MCO) sans différencier AVC incidents et récidives (PMSI) (2).

► Morbimortalité des AVC

En 2006, les AVC ont été la cause initiale de 32652 décès, soit 6,3% de l'ensemble des décès et 22,4% des décès pour maladie de l'appareil circulatoire. La base de données sur les causes médicales de décès (INSERM-CepiDC) montre une diminution continue (et ancienne) des taux standardisés de décès pour maladie cérébrovasculaire (-47% entre 1990 et 2006, -24% entre 2000 et 2006) (2).

D'après le registre dijonnais des AVC, ceux-ci sont associés avec 15 % à 20 % de décès au terme du premier mois (8). Un tiers des décès survenant après le premier mois sont d'origine vasculaire (6). Près de 75 % de patients survivant ont des séquelles (8). Parmi les personnes ayant des séquelles d'AVC, les plus fréquentes sont les troubles de l'équilibre (50% des personnes), les troubles de mémoire (42%), les paralysies et parésies (37%), les hémiplésies (31%), les troubles du langage (34%) et de la vision (23%)².

La première année après l'AVC, les objectifs prioritaires d'amélioration des pratiques sont :

- mettre en œuvre autant que de besoin une rééducation adaptée pour limiter le handicap ;
- évaluer et améliorer le contrôle des facteurs de risque pour limiter les récidives ;
- assurer le suivi neurologique des patients.

3 Cadrage du thème de travail

3.1 Nouvelles données identifiées depuis 2008

Une première recherche documentaire a évalué globalement la quantité et la qualité des données publiées depuis 2008. Cette recherche a porté sur la période janvier 2008 à octobre

¹ Données obtenues à partir de l'enquête Handicap-santé, volets ménages et institution, présentées par l'INVS aux journées annuelles de la SFNV en novembre 2011. Publication dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire à venir.

² Idem

2011, dans les bases Medline et Embase, mots clés (Stroke, Hypoxia-Ischemia, Brain, brain ischemia, Ischemic attack, transient, Cerebrovascular Accident). Cette recherche a porté principalement sur les recommandations, les méta-analyses et les essais contrôlés randomisés sur le thème de la prévention vasculaire des AVC.

Cette première recherche documentaire n'est pas exhaustive ; elle devra être étendue et précisée lors du démarrage du projet.

La littérature identifiée depuis 2008 est importante quantitativement (144 recommandations, 531 méta-analyses ou revues systématiques, 1648 essais contrôlés randomisés) et qualitativement (voir annexe 1).

Six recommandations internationales ont été publiées dont l'actualisation de celle de l'American Heart Association (10) sur laquelle se basait en grande partie la précédente recommandation de la HAS sur la prévention vasculaire des AVC.

Les nouvelles données portent essentiellement sur :

- le traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale, notamment la mise à disposition de nouveaux anticoagulants oraux non AVK : le dabigatran (inhibiteurs de la thrombine)(Pradaxa®), l'apixaban (Eliquis®)(anti-Xa), le rivaroxaban (Xarelto®)(anti-Xa). Plusieurs études randomisées ayant évalué ces traitements ont été publiées depuis 2008 (RE-LY (11), AVERROES (12), ARISTOTLE (13), ROCKET-AF (14)). En novembre 2011, seul le dabigatran a l'AMM dans la fibrillation atriale en prévention après un AVC ; l'apixaban et le rivaroxaban ont l'AMM (AMM européenne) dans la prévention des thromboses veineuses après chirurgie de prothèse totale de hanche ou de genou. Le dabigatran a fait l'objet d'un examen par la commission d'AMM en décembre 2011 dans l'indication dans la fibrillation atriale en prévention après un AVC ; l'avis définitif devrait être rendu en janvier 2012. L'apixaban et le rivaroxaban devraient être examinés par la Commission de la transparence d'ici la fin du premier semestre 2012 dans la même indication. Le positionnement de ces nouveaux anti-coagulants dans la stratégie de prise en charge, par rapport à la warfarine, voire à l'aspirine en cas de contre-indication ou d'intolérance à la warfarine, devra être discuté ;
- les traitements anti-thrombotiques en cas d'infarctus cérébral ou d'AIT d'origine non cardioembolique : publication de plusieurs méta-analyses et rapports d'évaluation technologique, publication notamment de l'étude PROFESS (15) aspirine+dipyridamole vs clopidogrel qui montre plus d'évènements hémorragiques dans le bras aspirine + dipyridamole ;
- la prise en charge des sténoses athéroscléreuses de la carotide interne extracrânienne avec la publication des résultats poolés des études EVA-3S, SPACE et ICSS (16) dont l'analyse en sous-groupe montre une augmentation du risque d'AVC et de décès après angioplastie seulement au delà de 70 ans. Ont été également publiés d'autres études randomisées angioplastie vs endartérectomie : étude CREST (17), analyse intermédiaire à J120 de l'étude ICSS (18), résultats à 2 ans de l'étude SPACE (19) et à 8 ans de l'étude CAVATAS (20) ;
- la prise en charge des sténoses athéroscléreuses intracrâniennes avec la publication des résultats de l'étude SAMMPRIS (21), étude randomisée ayant comparé l'angioplastie avec stent + traitement médical au traitement médical seul, en défaveur du traitement endovasculaire.

Par ailleurs, plusieurs projets sont en cours au sein de la HAS concernant le contrôle des facteurs de risque :

- une évaluation médico-économique des différents médicaments antihypertenseurs et de leur place dans la stratégie thérapeutique de l'HTA essentielle ; les patients avec antécédent d'AVC font partie des sous-populations étudiées. Des recommandations de

bonne pratique sur la prise en charge des patients atteints d'HTA essentielle actualisant les recommandations de 2005 vont compléter cette évaluation en 2012 ;

- des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 qui devraient inclure un item sur le traitement des patients à haut risque cardio-vasculaire ;
- des recommandations de bonne pratique sur l'aide à l'arrêt de l'usage du tabac (actualisation des recommandations de 2003).

Enfin, la HAS a publié en juin 2010 des indicateurs de pratique clinique mesurant les étapes clés tout au long de la prise en charge de l'AVC, depuis les premiers symptômes jusqu'au suivi à 1 an après l'AVC, dans le cadre du programme « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral » (5) (voir annexe 1).

A noter également que la HAS a décidé de rendre obligatoire le recueil d'indicateurs de qualité dans le cadre de la procédure de certification des établissements de santé. Dans les établissements de santé MCO prenant en charge des patients hospitalisés pour AVC, à partir de 2012, le recueil de 6 indicateurs de qualité concernant le thème « Prise en charge initiale de l'accident vasculaire cérébral » sera obligatoire.

3.2 Délimitation du thème

► Objectif retenu

Les objectifs principaux de cette recommandation sont d'améliorer la prise en charge des facteurs de risque et la réalisation du traitement spécifique, en fonction de l'étiologie, après un infarctus cérébral ou un AIT en vue d'éviter les récurrences.

► Champs des recommandations

Les recommandations incluent la prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou AIT. Elles concernent la prévention des événements vasculaires (AVC, infarctus du myocarde et décès d'origine vasculaire), d'une part, chez les patients ayant eu un infarctus cérébral (IC) après la phase aiguë, dont la durée varie en fonction de la taille et de la sévérité de l'infarctus, et, d'autre part, chez les patients ayant eu un AIT dès que le diagnostic a été établi.

► Questions retenues

Compte tenu de la suspension de la précédente recommandation, l'ensemble des questions abordées dans la recommandation de 2008 seront traitées. Néanmoins, l'accent sera mis sur les questions pour lesquelles de nouvelles données ont été publiées depuis 2008.

Les questions retenues sont :

1. Quel contrôle des facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme, alcool, obésité) est recommandé après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire ?
2. Quel traitement spécifique est recommandé après un infarctus cérébral ou un AIT
 - associé à une fibrillation atriale ?
 - associé à une autre cardiopathie ?
 - lié à l'athérosclérose, à une maladie des petites artères ou d'origine indéterminée ?
 - en cas de coagulopathie, drépanocytose ou dissections artérielles cervicales ou intracrâniennes ?

3.3 Population concernée par le thème

Patients adultes survivants à la suite d'un infarctus cérébral constitué ou d'un accident ischémique transitoire.

3.4 Professionnels concernés par le thème

Ces recommandations sont destinées aux neurologues, médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues-diabétologues, gériatres, médecins et chirurgiens vasculaires, médecins de médecine physique et réadaptation, infirmier(ère)s, pharmaciens, masseurs-kinésithérapeutes, orthophonistes.

4 Modalités de réalisation

4.1 Méthode de travail retenue

La méthode de travail retenue pour ce projet est la méthode « recommandations pour la pratique clinique »³ compte tenu notamment de l'existence d'une littérature abondante et de fort niveau de preuve.

Il est proposé de confier la présidence du groupe de travail à un binôme neurologue vasculaire / médecin généraliste compte tenu de la nature du thème qui implique principalement ces deux spécialités dans la prise en charge des patients.

4.2 Composition des groupes d'experts

► Groupe de travail

Profession/spécialité	Effectif
Cardiologues	2
Chirurgiens vasculaires	2
Géiatre	1
Infirmière	1
Médecins généralistes	3
Médecin de médecine physique et réadaptation	1
Médecin vasculaire	1
Méthodologiste	1
Neurologues	4
Pharmacien	1
Pharmacologue	1
Représentants de patients	2
Total	20

► Groupe de lecture

Profession/spécialité	Effectif
Cardiologues	6
Chirurgiens vasculaires	5
Diabétologues	2
Gériatres	4
Infirmières	4
Masseurs-kinésithérapeutes	2
Médecins généralistes	16
Médecins internistes	2

³ Méthode « Recommandations pour la pratique clinique », HAS, 2010, téléchargeable sur le site de la HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_431294/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc)

Médecins de médecine physique et réadaptation	3
Médecins urgentistes	2
Médecins vasculaires	4
Méthodologistes	4
Neurologues	18
Neuroradiologues	2
Orthophonistes	2
Pharmaciens	2
Pharmacologues	2
Représentants de patients	5
Total	85

Les groupes d'experts seront constitués en faisant appel aux organismes professionnels et associations de patients (voir annexe 2) et par un appel à candidatures externes sur le site de la HAS.

4.3 Productions prévues et plan de diffusion

► Productions prévues

- Argumentaire (synthèse bibliographique)
- Texte des recommandations et Reco2Clics
- Synthèse des recommandations (4 pages)

► Stratégie de diffusion

La stratégie de diffusion (participation à des congrès, rédaction d'un article pour une revue ad hoc) sera définie avec les Présidents et les membres du groupe de travail.

4.4 Outils d'implémentation et mesures d'impact envisagées

- Actualisation si besoin des critères de qualité et des indicateurs de pratique clinique existants
- Suivi de l'impact des recommandations dans le cadre du programme « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral »

4.5 Actualisation des recommandations

Ces recommandations devront être actualisées dans un délai de 5 ans ou en fonction de la publication de nouvelles données.

4.6 Calendrier prévisionnel

- Avis du Collège de la HAS : mars 2012
- Appel à candidature : mars - avril 2012
- Revue de littérature : mars - novembre 2012
- Réunions du groupe de travail : octobre 2012 - mars 2013
- Phase de lecture : février 2013
- Rédaction finale des recommandations : mars - avril 2013
- Validation par les instances de la HAS : mai - juin 2013
- Diffusion : juillet - septembre 2013

5 Avis des instances de la HAS

5.1 Avis de la Commission Recommandations de Bonne Pratique (CRBP)

Cette note de cadrage a été examinée par la CRBP le 24 janvier 2012 qui a rendu un avis favorable sous réserve de modifications :

- préciser les facteurs de risque vasculaires pris en compte dans la recommandation ;
- ajouter les endocrinologues-diabétologues dans la liste des professionnels cibles ;
- ajouter un médecin de médecine physique et réadaptation dans le groupe de travail.

La CRBP s'est également interrogée sur l'opportunité de :

- modifier le titre en mettant en avant le nom de la pathologie concernée : « Infarctus cérébral ou accident ischémique transitoire : prévention vasculaire ». Néanmoins, cette reformulation ne permet pas de comprendre s'il s'agit de prévention avant ou après survenue d'un infarctus cérébral. En conséquence, le titre d'origine a été conservé ;
- élaborer une brochure d'information pour les patients. Néanmoins, un guide patient sur le thème de l'AVC a été élaboré par la HAS en 2007 ; ce guide reprend l'essentiel des informations sur la prévention vasculaire après un AVC. Au besoin, ce guide sera actualisé en fonction des nouvelles recommandations.

5.2 Avis du Collège de la HAS

La présente note de cadrage a été validée par le Collège de la HAS le 28 mars 2012 sous réserve de la prise en compte des points suivants :

- la référence au Plan AVC aurait mérité d'être introduite au début de la note de cadrage ;
- a contrario, les références au programme pilote « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'AVC » paraissent hypertrophiées et surtout la description des indicateurs retenus ne devrait pas figurer au début d'une note de cadrage mais plutôt en annexe. Il pourrait être plus opportun de proposer les documents du programme pilote comme outils de travail au même titre que les études (sur lesquelles d'ailleurs reposent le programme pilote) ;
- l'expression « un hématome cérébral est un déficit neurologique focal ... » n'est pas appropriée. La proposition de rédaction est : « Un hématome peut correspondre ou se traduit par... » ;
- l'énumération des facteurs de risque n'est pas tout à fait exacte : il vaudrait mieux écrire : « une partie des facteurs de risque est commune à celle de toutes les maladies cardiovasculaires et est accessible à la prévention... » car la liste n'est pas exhaustive et certains ne sont pas modifiables (âge, sexe, hérédité...). Par ailleurs, il existe également des risques spécifiques avec des scores spécifiques notamment pour ce qui concerne la prévention au cours de l'AC*FA (CHA2DS2VASC par exemple), score qui n'existait pas en 2008 ;
- au regard des développements précédents sur les anticoagulants (4.1), il serait logique d'ajouter l'item AC*FA au traitement spécifique au même titre que cardiopathie... ;
- il serait opportun d'ajouter un pharmacologue pour la constitution du groupe de travail au regard de l'utilisation des nouvelles molécules anticoagulantes.

Annexe 1. Nouvelles données identifiées depuis 2008

► **Recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'AVC et de l'accident ischémique transitoire (AIT).**

Plusieurs recommandations internationales ont été publiées depuis 2008 :

- American Heart Association / American Stroke Association, Etats-Unis, 2010 (10). *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack* : actualisation de la recommandation de 2006 sur laquelle se basait en grande partie la recommandation de la HAS ;
- National Stroke Foundation, Australia, 2010 (22). *Clinical guidelines for stroke management 2010* ;
- La stratégie canadienne de l'AVC, Canada, 2010 (23). *Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC* ;
- Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research, Espagne, 2009 (24). *Clinical practice guideline for primary and secondary prevention of stroke* ;
- The European stroke organization, Europe, 2008 (25). *Guidelines for the management of ischemic stroke and transient ischemic attack* ;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Ecosse, 2008 (26).

► **Contrôle des facteurs de risque chez tous les patients après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (pression artérielle, lipides, diabète, tabac, alcool, activité physique, traitement hormonal de la ménopause, contraception hormonale)**

Ces points sont abordés dans les recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'AVC et de l'accident ischémique transitoire (AIT).

Par ailleurs, plusieurs projets sont en cours au sein de la HAS concernant le contrôle des facteurs de risque :

- une évaluation médico-économique des différents médicaments antihypertenseurs et de leur place dans la stratégie thérapeutique de l'HTA essentielle ; les patients avec antécédent d'AVC font partie des sous-populations étudiées. Des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge des patients atteints d'HTA essentielle actualisant les recommandations de 2005 vont compléter cette évaluation en 2012 ;
- des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 qui devraient inclure un item sur le traitement des patients à haut risque cardio-vasculaire ;
- des recommandations de bonne pratique sur l'aide à l'arrêt de l'usage du tabac (actualisation des recommandations de 2003).

Concernant les dyslipidémies :

- la HAS a publié en 2010 un rapport d'évaluation technologique incluant une analyse médico-économique sur les statines. Ce rapport a évalué l'efficacité des statines sur la mortalité de toute cause et sur le risque d'événement cardiovasculaire, le rapport coût-efficacité en prévention primaire et secondaire et a comparé les différentes statines entre elles (27) ;
- plusieurs recommandations internationales ont abordé la question du traitement des dyslipidémies en prévention après un AVC : European Society of Cardiology (28), National Collaborating Centre for Primary Care (29) ;

- une revue Cochrane publié en 2009 a évalué l'efficacité des hypolipémiants sur la prévention des récurrences d'AVC chez les patients avec antécédent d'AVC. Etaient inclus les essais randomisés ayant évalué les différentes interventions visant à réduire la cholestérolémie (traitements médicamenteux ou régimes alimentaires) (30) ; une autre revue Cochrane a évalué les stratégies visant à améliorer la compliance des patients aux hypolipémiants (31) ;
- plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité des traitements hypolipémiants notamment sur le risque d'AVC (32-36).

Concernant la contraception hormonale et le traitement hormonal de la ménopause, outre les recommandations sur l'AVC déjà citées, ont été publiées depuis 2008 :

- des recommandations internationales sur les traitements hormonaux de la ménopause ayant des antécédents d'AVC : recommandations de la North American Menopause Society (37), de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (38) ;
- plusieurs méta-analyses (dont une revue Cochrane) ayant évalué les effets d'un traitement hormonal de la ménopause à long terme sur le risque d'AVC (39,40) ou sur les effets d'une contraception progestative seule sur le risque d'AVC (41) ;
- résultats de suivi à 10 ans de l'étude Womens Health Initiative, étude randomisée estrogènes équins vs placebo chez des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (42).

► **Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT associé à une cardiopathie (fibrillation atriale non valvulaire, Infarctus du myocarde, anomalies du septum inter-auriculaire, prothèse valvulaire, valvulopathie)**

Ces points sont abordés dans les recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'AVC et de l'accident ischémique transitoire (AIT).

Les données nouvelles concernent essentiellement les traitements en cas de fibrillation atriale non valvulaire et la prise en charge des formes ovales.

Concernant les traitements en cas de fibrillation atriale non valvulaire :

- Publication de plusieurs recommandations concernant la prise en charge de la fibrillation atriale : American College of Cardiology Foundation (43), Canadian Cardiovascular Society (44), European society of Cardiology (45), American College of Chest Physicians (46).

Les éléments nouveaux concernent :

- proposition d'une nouvelle classification des fibrillations atriales et de nouveaux scores d'évaluation du risque thrombo-embolique (score CHA2DS2-VASC) (45) ;
- la recommandation du dabigatran comme alternative à la warfarine (43) ou de préférence à la warfarine (23,44).
- En 2011, le Nice a mis sur son site en vue d'une consultation publique les résultats d'une évaluation technologique (évaluation des données cliniques et médico-économiques) du dabigatran pour la prévention de l'AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale. Cette évaluation précise notamment ses indications et ses conditions de prescription⁴. Les résultats définitifs devraient être publiés au premier trimestre 2012 ;
- Etude ACTIVE – A, contrôlée randomisée en double aveugle, clopidogrel + aspirine vs placebo + aspirine en cas de contre-indication aux anti-vitamines K chez des patients atteints de FA et au moins un facteur de risque d'AVC (47) ;

⁴ Site du Nice, consulté le 24/10/2011
(<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/Consultation/DraftGuidance>)

- Etudes contrôlées randomisées impliquant des anticoagulants oraux : ont été publiées depuis 2008 :
 - étude RE-LY dabigatran vs warfarine, essai randomisé en ouvert de non infériorité chez des patients atteints de FA non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC ; 20% des patients avaient des antécédents d'AVC ou d'AIT (11). Réalisation d'une analyse en sous-groupe en fonction du score CHADS2 (48), de l'âge (49) ou chez les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT (50). Publication d'une étude médico-économique (51) ;
 - étude AVERROES apixaban vs aspirine, essai randomisé en double aveugle de supériorité chez des patients atteints de FA ayant une contre-indication aux anti-vitamine K. Les critères d'inclusion comportaient l'existence d'au moins un facteur de risque d'AVC ; 14% ont des antécédents d'AVC ou d'AIT. L'étude a été interrompue par le comité de suivi en raison d'une nette supériorité de l'apixaban lors des analyses intermédiaires (12) ;
 - étude ARISTOTLE apixaban vs warfarine, essai randomisé en double aveugle de non infériorité chez des patients atteints de FA et au moins un facteur de risque d'AVC ; 20% des patients avaient des antécédents d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique (13) ;
 - étude ROCKET-AF rivaroxaban vs warfarine, essai randomisé en double aveugle de non infériorité chez des patients atteints de FA non valvulaire à haut risque d'AVC dont 55% avaient des antécédents d'AVC ou d'AIT (14).

Concernant les anomalies du septum inter-auriculaire :

- revue systématique ayant évalué le risque de récurrence d'AVC chez des patients avec des antécédents d'infarctus cérébral ou d'AIT et présentant un foramen ovale perméable (FOP) (52) ;
- publication à venir de l'étude CLOSURE I (Abstract présenté en congrès de l'AHA à Chicago en novembre 2010) : étude randomisée, multicentrique, comparant la fermeture percutanée d'un foramen ovale + traitement antiagrégant vs traitement anti-thrombotique seul chez les patients ≤ 60 ans ayant eu un AVC ischémique cryptogénétique ou un AIT dans les 6 mois et un foramen ovale détecté par échocardiographie transoesophagienne. Les résultats de cette étude (à confirmer sur la publication) ne semblent pas modifier a priori la stratégie recommandée (53) ;
- un essai randomisé est en cours comparant la fermeture percutanée d'un FOP vs le traitement médical seul chez des patients qui ont eu un AVC cryptogénétique (54).

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

Ces points sont abordés dans les recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'AVC et de l'accident ischémique transitoire (AIT).

Les données nouvelles concernent essentiellement les traitements anti-thrombotiques et la prise en charge des sténoses athéromateuses symptomatiques de la carotide interne extracranienne.

Concernant les traitements anti-thrombotiques :

- Quatre rapports d'évaluation technologique ont été publiés depuis 2008 :
 - rapport de l'IQWIG (55) : évaluation de l'association aspirine + dipyridamole vs autre traitement ou placebo en prévention après un AVC ou un AIT (inclut l'étude PROFESS) ;

- rapport du NICE 2010 (56) : ce rapport est basé sur l'évaluation réalisée par Greenhalgh (57). L'efficacité et le rapport coût-efficacité du clopidogrel et du dipyridamole à libération prolongé associé ou non à l'aspirine par rapport à l'aspirine ont été évalués (inclut l'étude PROFESS) ;
- rapport de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (58) : évaluation clinique et médico-économique du clopidogrel vs autres antiagrégants plaquettaires (aspirine, ticlopidine, dipyridamole, aspirine + dipyridamole) en prévention d'évènements vasculaires.
- Six méta-analyses d'essais randomisés dont 3 revues Cochrane ont évalué des antiagrégants plaquettaires en prévention d'évènements vasculaires après un AVC (AVC, infarctus du myocarde, mortalité d'origine vasculaire) :
 - comparaison cilostazol vs aspirine après AVC d'origine artérielle non cardioembolique. Le cilostazol (Pletal®) n'a pas l'AMM dans la prévention vasculaire des AVC (2 essais inclus réalisés en Asie : CASISP et CSPA) (59) ;
 - comparaison aspirine + clopidogrel vs aspirine chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou ayant déjà une maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, AVC ischémique, maladie artérielle périphérique) (2 essais inclus CHARISMA et CURE (syndrome coronarien aigu récent)) (60) ;
 - comparaison dérivés de la thiényridine (ticlopidine, clopidogrel) vs aspirine chez des patients avec antécédent de manifestation coronarienne, artérielle périphérique ou cérébrale d'origine athéroscléreuse (61) ;
 - comparaison aspirine vs pas d'aspirine+aucun autre antiagrégant en prévention primaire ou secondaire de maladie vasculaire. Les résultats de la méta-analyse en prévention secondaire étaient individualisés (62) ;
 - comparaison aspirine + dipyridamole (à libération prolongée ou non) vs aspirine chez des patients avec antécédent d'AVC mineur ou d'AIT d'origine non cardioembolique. Réalisation d'une analyse en sous-groupe en fonction du type de dipyridamole (6 essais inclus dont ESPRIT et ESPS-2) (63) ;
 - comparaison aspirine + dipyridamole (à libération prolongée ou non) vs aspirine chez des patients avec antécédent d'AVC mineur ou d'AIT d'origine non cardioembolique (5 essais inclus dont ESPRIT et ESPS-2) (64).
- Une revue Cochrane a évalué l'efficacité et la sécurité des traitements anticoagulants (vs placebo ou contrôle) pour la prévention d'évènements vasculaires après AVC d'origine artérielle non cardioembolique (65). Une autre méta-analyse a comparé anticoagulant oral vs placebo ou antiagrégant plaquettaire en prévention après un AVC chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT il y a moins de 3 mois (66).
- Etudes contrôlées randomisées : ont été publiées depuis 2008 :
 - l'étude PROFESS : essai randomisé international multicentrique, en double aveugle, de non infériorité, ayant comparé l'aspirine + dipyridamole à libération prolongée au clopidogrel, chez des patients avec un AVC ischémique récent d'origine non cardioembolique. L'étude n'a pas montré de différence significative du taux d'AVC de tout type entre les 2 bras mais la non infériorité de l'association aspirine + dipyridamole par rapport au clopidogrel n'a pas été démontrée. L'étude a par ailleurs montré un taux d'hémorragies sévères plus élevé, notamment intracrâniennes, dans le bras aspirine + dipyridamole (15) ;
 - l'étude PERFORM : essai randomisé international multicentrique, en double aveugle, de non infériorité, ayant comparé deux antiagrégants plaquettaires, le terutroban (hors AMM) et l'aspirine, chez des patients avec un infarctus cérébral ou un AIT récents d'origine non cardioembolique. L'étude a été arrêtée prématurément par le comité de suivi en octobre 2009 à la suite d'une

analyse intérimaire en raison de la faible probabilité de montrer un bénéfice par rapport à l'aspirine (67).

Concernant les sténoses athéroscléreuses symptomatiques de la carotide interne extracrânienne

- Plusieurs recommandations de bonne pratique abordent cette question : American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2011 (68), American Heart Association 2010 (10), Stratégie canadienne de l'AVC 2010 (23), National Stroke Foundation 2010 (22), Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research 2009 (24), SIGN 2008 (26), European stroke Organization 2008 (25).
Les éléments nouveaux concernent :
 - la recommandation d'un taux de complications < 3% pour les équipes réalisant des endartérectomies pour des sténoses symptomatiques entre 50 et 69% (22,25) ;
 - la recommandation de l'endartérectomie préférentiellement à la l'angioplastie avec stent chez les plus de 70 ans pour des sténoses \geq 50% (23).
- Plusieurs méta-analyses ont été publiées :
 - une revue Cochrane ayant évalué les bénéfices et les risques de l'angioplastie par à l'endartérectomie. Etaient inclus les essais randomisés angioplastie (avec ou sans stent) vs endartérectomie en cas de sténose symptomatique ou asymptomatique. Ni CREST, ni ICSS n'étaient incluses (69) ;
 - une méta-analyse d'essais randomisés comparant l'angioplastie (avec ou sans stent) vs l'endartérectomie en cas de sténose symptomatique et asymptomatique. Le critère d'évaluation était le taux cumulé de morbimortalité à J30 ainsi que le taux d'AVC handicapants et de mortalité à J30. Ni CREST, ni ICSS n'étaient incluses (70).
- En 2011, le Nice a publié les résultats d'une évaluation technologique de l'angioplastie avec stent en cas de sténose symptomatique de la carotide extracrânienne. Cette évaluation précise notamment les conditions de réalisation de l'angioplastie avec stent (71).
- Le poolage des résultats des études EVA-3S, SPACE et ICSS a été publié par la Carotid Stenting Trialists'Collaboration (16). Ce poolage avait été planifié à l'avance lors de l'élaboration des 3 protocoles. Il a évalué l'angioplastie avec stent vs endartérectomie pour des sténoses athéromateuses symptomatiques \geq 50%. Le poolage confirmait l'augmentation du risque de décès et d'AVC dans le groupe angioplastie avec stent à J120. L'analyse en sous-groupe montrait que cette augmentation ne concernait que les sujets de 70 ans ou plus.
- Etudes contrôlées randomisées multicentriques angioplastie vs endartérectomie : ont été publiées depuis 2008 :
 - l'étude CREST (Etats-Unis, Canada) : comparaison angioplastie avec stent vs endartérectomie chez des patients avec sténose \geq 50% symptomatique (53% des patients, événement qualifiant datant de moins de 3 mois) ou asymptomatique (17) ;
 - l'analyse intermédiaire à J120 (prévue dans le protocole) de l'étude ICSS (internationale) : comparaison angioplastie avec stent vs endartérectomie chez des patients avec sténose \geq 50% symptomatique (événement qualifiant datant de moins de 12 mois) (18) ;

- les résultats à 2 ans de l'étude SPACE (Allemagne) : comparaison angioplastie avec stent vs endartérectomie chez des patients avec sténose \geq 50% symptomatique (événement qualifiant datant de moins de 12 mois) (19) ;
- les résultats à long terme (8 ans) de l'étude Cavatas (Royaume-Uni) : comparaison angioplastie (avec ou sans stent) vs endartérectomie en cas de sténose symptomatique (97% des patients) \geq 50% (ECST) (20).

Concernant les sténoses athéroscléreuses intracrâniennes :

- publication de l'étude SAMMPRIS : étude contrôlée randomisée multicentrique ayant comparé l'angioplastie avec stent + traitement médical au traitement médical seul chez des patients ayant eu un AIT ou un AVC récent (< 30 jours) et ayant une sténose intracrânienne de 70% à 99%. Le traitement médical était identique dans les 2 bras : aspirine + clopidogrel + si besoin traitement antihypertension, statine et modification du mode de vie. Le critère d'évaluation principal était le taux cumulé d'AVC et de décès à J30 après inclusion ou durant le suivi après revascularisation ou accident ischémique dans le territoire de l'artère concernée entre J31 et la fin du suivi. L'étude a été arrêtée lors d'une analyse intermédiaire prévue dans le protocole en raison de la supériorité du traitement médical sur le critère principal (21).

► **Traitement spécifique après un infarctus cérébral ou un AIT en cas de coagulopathie, drépanocytose ou dissections artérielles cervicales ou intracrâniennes**

Ces points sont abordés dans les recommandations sur la prévention et la prise en charge de l'AVC et de l'accident ischémique transitoire (AIT).

Les éléments nouveaux concernent essentiellement les dissections artérielles cervicales :

- plusieurs recommandations abordent cette question : American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2011 (68), American Heart Association 2010 (10), European stroke Organization 2008 (25) ;
- pas de nouvel essai randomisé identifié ;
- publication en 2008 d'une méta-analyse de séries de cas ayant évalué les résultats des antithrombotiques, de la thrombolyse et du stenting en cas de dissection artérielle cervicale (72).

► **Programme pilote HAS « Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral » (juin, 2010) (5)**

Parmi les 41 indicateurs proposés, plusieurs concernent la prévention vasculaire durant la première année après l'AVC :

- 31 : taux de mesure de la pression artérielle ;
- 32 : taux d'évaluation et de l'adhésion au traitement en suivi post AVC ;
- 33 : taux de suivi de l'exposition au tabac ;
- 34 : taux de réalisation d'un bilan lipidique et glucidique ;
- 35 : taux de suivi d'une alimentation équilibrée et pauvre en sel ;
- 36 : taux de suivi du poids – périmètre abdominal ;
- 37 : taux de traitement approprié par aspirine à 1 an ;
- 38 : taux de traitement approprié par statines à 1 an.

Annexe 2. Organismes professionnels et associations de patients contactés

Les organismes professionnels et associations de patients qui seront contactées pour participer aux différentes étapes du projet :

- Association des paralysés de France
- Collège de médecine générale
- Collège français de médecine d'urgence
- Collège français d'orthophonie
- Collège national de médecine interne
- Collège professionnel des gériatres français
- Conseil national d'endocrinologie- diabétologie et maladies métaboliques
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Conseil professionnel de la radiologie
- Fédération de chirurgie vasculaire
- Fédération France AVC
- Fédération française de neurologie
- Ordre national des infirmiers
- Société française de médecine vasculaire
- Société française de médecine physique et de réadaptation
- Société française neurovasculaire
- Société française de physiothérapie
- Société française de pharmacie clinique
- Société française de pharmacologie et de thérapeutique
- Société française de santé publique

Références

1. Ministère de la santé et des sports, Fery-Lemonnier, E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Rapport à Madame la ministre de la santé et des sports. Paris: La Documentation Française; 2009.
2. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Ministère du travail de l'emploi et de la santé. L'état de santé de la population - Rapport 2009-2010. Paris: La Documentation Française; 2010.
3. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (version consolidé du 8 décembre 2011). Journal Officiel 2004;185.
4. Ministère de la santé et des sports, Ministère du travail de la solidarité et de la fonction publique, Ministère de l'enseignement et de la recherche. Plan d'action national "accidents vasculaires cérébraux 2010-2014". Paris: La Documentation Française; 2010.
5. Haute Autorité de Santé. Indicateurs de pratique clinique AVC. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
6. Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
7. Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y, *et al.* Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006;37(7):1674-9.
8. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M. Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Rev Neurol* 2008;164(2):138-47.
9. Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
10. American Heart Association, Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
12. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*

2011;365(10):883-91.

15. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-51.

16. Carotid Stenting TC, Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, *et al.* Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376(9746):1062-73.

17. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11-23.

18. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, *et al.* Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):985-97.

19. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, *et al.* Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(10):893-902.

20. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, *et al.* Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty

Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8(10):898-907.

21. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365(11):993-1003.

22. National Stroke Foundation. Clinical guidelines for stroke management 2010. Melbourne (AU): Australian Government; 2010.

23. Stratégie canadienne de l'AVC, Réseau Canadien contre les accidents cérébrovasculaires, Fondation des maladies du cœur du Canada. Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC. Stratégie canadienne de l'AVC 2011. <http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2011/04/2010BPR_FRENCH.pdf> [consulté en 10/2011].

24. Development group of the stroke prevention guideline, Iberoamerican Cochrane Centre. Clinical practice guideline for primary and secondary prevention of stroke. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs; Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2008.

25. European Stroke Organization Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Heidelberg: ESO; 2012.

26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. N°108. Edinburgh: SIGN; 2008.

27. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants : une analyse centrée sur les statines. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
28. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
29. National Collaborating Centre for primary Care, Royal College of General practitioners, Cooper, A, Nherera, L, Calvert, N, O'Flynn, N, *et al.* Lipid modification : cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: NCCPC; 2008.
30. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3:CD002091.
31. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 3(CD004371).
32. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, *et al.* Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
33. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, *et al.* Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):198-211.
34. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8(5):453-63.
35. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(1):37-45.
36. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med* 2008;121(1):24-33.
37. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17(2):242-55.
38. Agency for Healthcare Research and Quality. Cardiovascular disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1 Suppl 1):S11-8.
39. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29(16):2031-41.
40. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004143.
41. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau.

- Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40(4):1059-62.
42. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(13):1305-14.
43. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NAJ, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm* 2011;8(3):e1-e8.
44. Canadian Cardiovascular Society. 2010 Atrial fibrillation guidelines 2011. <http://www.ccsguidelineprograms.ca/images/stories/Artrial_Fibrillation_Program/ExecutiveSummary/2010rec_exec_summary_updated.pdf> [consulté en 10/2011].
45. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
46. American College of Chest Physicians, Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-92S.
47. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, *et al.* Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-78.
48. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, *et al.* Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155(10):660-7, W204.
49. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
50. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-63.
51. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011;343:d6333.
52. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009;73(2):89-97.
53. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, *et al.* Study design of the CLOSURE I Trial: a

prospective, multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the STARFlex septal closure system versus best medical therapy in patients with stroke or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale. *Stroke* 2010;41(12):2872-83.

54. Khattab AA, Windecker S, Juni P, Hildick-Smith D, Dudek D, Andersen HR, *et al.* Randomized clinical trial comparing percutaneous closure of patent foramen ovale (PFO) using the Amplatzer PFO Occluder with medical treatment in patients with cryptogenic embolism (PC-Trial): rationale and design. *Trials* 2011;12:56.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dipyridamole + ASA for secondary prevention after a stroke or TIA [executive summary] 2011. <https://www.iqwig.de/download/A09-01_Executive_Summary_Dipyridamole_ASA_after_a_stroke_or_TIA.pdf> [consulté en 10/2011].

56. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events. London: NHS; 2010.

57. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Martin C, Saborido CM, Oyee J, *et al.* Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of technology appraisal n°90): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2011;15(31).

58. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clopidogrel versus other antiplatelet agents in the secondary prevention of vascular events in adults with cerebrovascular disease : clinical and cost-effectiveness analyses.

Technology Report 2009;123.

59. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;1:CD008076.

60. Squizzato A, Keller T, Romualdi E, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD005158.

61. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001246.

62. Antithrombotic Trialists' A, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.

63. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39(4):1358-63.

64. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Yatsu FM, *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(11):1218-23.

65. Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic

ischaemic stroke or transient ischaemic attack. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; Issue 2:CD000248.

72. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(10):1122-7.

66. Schachter ME, Tran HA, Anand SS. Oral anticoagulants and non-cardioembolic stroke prevention. *Vasc Med* 2008;13(1):55-62.

67. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, *et al.* Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377(9782):2013-22.

68. American College of Cardiology, American Stroke Association, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American American College of Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Circulation* 2011;124(4):e54-130.

69. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1373-80.

70. Ringleb PA, Chatellier G, Hacke W, Favre JP, Bartoli JM, Eckstein HH, *et al.* Safety of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with surgical treatment: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008;47(2):350-5.

71. National Institute for Health and Clinical Excellence. Carotid artery stent placement for symptomatic extracranial carotid stenosis. NHS: London; 2011.