



Traitements antiagrégants dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux non cardioemboliques

Rev Med Suisse 2014; 10: 1902-7

G. de Gautard
A. Perrier

Dr Géraldine de Gautard
Pr Arnaud Perrier
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne,
réhabilitation et gériatrie
HUG, 1211 Genève 14
arnaud.perrier@hguce.ch

Antiplatelet agents in secondary prevention of stroke

Stroke is responsible for high morbidity and mortality. Antiplatelet agents are the cornerstone for secondary prevention of stroke and prescription of aspirin, clopidogrel or aspirin and dipyridamole are recommended based on strong evidence. Whether combining two antiplatelet agents would be more effective is still debated. Studies conducted in the early phase of stroke (from 24 hours to 3 months) show the superiority of dual antiplatelet therapy compared to aspirin alone. In contrast, long-term dual antiplatelet therapy is associated with an increased risk of intracranial hemorrhage and therefore deleterious. This article reviews current evidence and outlines future perspectives.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Les traitements antiagrégants sont la pierre angulaire de la prévention secondaire de l'AVC et une antiagrégation par aspirine, clopidogrel ou aspirine-dipyridamole retard est recommandée. La question actuelle de l'utilité d'une double antiagrégation à visée synergique en prévention secondaire est encore débattue. Les études menées dans la phase aiguë, soit de 24 heures à trois mois, montrent une efficacité supérieure de la double antiagrégation comparée à l'aspirine seule pour un risque hémorragique acceptable. A l'inverse, la double antiagrégation au long cours (au-delà de trois mois) paraît délétère avec une augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale. Cet article revoit les évidences récentes et les perspectives futures.

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la deuxième cause de mortalité après l'infarctus du myocarde, et la première cause d'invalidité acquise. Dans certaines régions, l'incidence combinée d'AVC et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) est même plus élevée que l'incidence d'événements vasculaires coronariens.¹ Leur impact sur la morbidité et la mortalité dans notre société est donc important. D'autre part,

le risque de récurrence d'AVC après un AVC mineur ou un AIT est élevé, notamment durant les heures et les jours suivant l'événement, avec un taux de 10 à 20% dans les trois mois et la plupart des récurrences surviennent durant les premières 48 heures.^{2,3} Ainsi, l'introduction rapide de stratégies de prévention est essentielle.

Les traitements antiplaquettaires jouent un rôle-clé dans la prévention des récurrences d'AVC et sont recommandés par les *guidelines*.^{4,5} La question du type de traitement antiagrégant se pose donc, avec notamment, depuis quelques années, le débat concernant les risques et bénéfices de la double antiagrégation. Il nous a donc paru intéressant de revoir ce sujet qui concerne tant le médecin praticien en ambulatoire que l'interniste en milieu hospitalier. Les résultats présentés dans cet article sont notamment tirés des données de l'ACCP (American College of Chest Physicians), qui a extrait des études originales exclusivement les données concernant les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT.⁵ Ainsi, les chiffres peuvent occasionnellement différer des résultats publiés des études citées lorsque ceux-ci concernent une population plus large de patients.

TRAITEMENTS ANTIAGRÉGANTS, CE QU'ON SAIT...

Aspirine

L'Antithrombotic Trialists' Collaboration a publié une méta-analyse dans le *Lancet* en 2009 qui incluait des essais randomisés comparant l'efficacité de l'aspirine au placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires en prévention primaire (total de 95 000 individus) ou secondaire (total de 17 000 individus).⁶ Les résultats sont sans équivoque en faveur d'une antiagrégation au long cours par aspirine

Tableau 1. Aspirine versus placebo dans la prévention secondaire de l'AVC/AIT d'origine non cardioembolique

| Issues | RR (IC 95%) | Différence de risque avec l'aspirine (IC 95%) sur 2 ans | NNT/NNH sur 1 an |
|--|------------------|---|------------------|
| Décès | 0,91 (0,81-1) | 5 décès de moins pour 1000 patients | 400 |
| AVC récurrent non fatal (ischémique et hémorragique) | 0,81 (0,71-0,92) | 25 AVC de moins pour 1000 patients | 80 |
| Infarctus du myocarde non fatal | 0,69 (0,6-0,8) | 6 infarctus de moins pour 1000 patients | 333 |
| Hémorragie extracrânienne non fatale | 2,69 (1,25-5,76) | 7 événements hémorragiques de plus pour 1000 patients | 286 |

Résultats adaptés de la revue de l'ACCP,⁵ extraits des résultats de la méta-analyse de l'ATT Collaboration.⁶
 RR: risque relatif; IC: intervalle de confiance; NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; ATT: Antithrombotic Trialists' Collaboration; ACCP: American College of Chest Physicians; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire.

pour la prévention secondaire d'AVC. En effet, le traitement par aspirine pendant deux ans de 1000 patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT permet d'éviter cinq décès (risque relatif (RR) de 0,91; IC 95%: 0,81-1) et 25 récurrences d'AVC (RR 0,81; IC 95%: 0,71-0,92). Malgré une augmentation de sept fois du risque d'hémorragies extracrâniennes non fatales (tableau 1), le bénéfice net est clairement en faveur de l'aspirine avec un «number needed to treat» (NNT) de 80 patients pendant un an pour éviter un AVC comparé à un «number needed to harm» (NNH) de 286 pour un an pour une hémorragie extracrânienne non mortelle.

Ainsi, une dose d'aspirine de 75-100 mg/j est recommandée dans la prévention secondaire de l'AVC.^{5,7-10}

Clopidogrel

L'efficacité du clopidogrel a également été étudiée dans l'étude CAPRIE, publiée dans le *Lancet* en 1996.¹¹ C'est une étude randomisée contrôlée en double aveugle comprenant 19 185 patients avec un suivi de 1,9 an. Elle inclut des patients ayant subi un AVC ischémique, un infarctus du myocarde et/ou ayant une maladie artérielle périphérique et randomisés pour recevoir un traitement d'aspirine ou de clopidogrel. Chez les patients ayant un antécédent d'AVC, la plupart des résultats sont non significatifs et le clopidogrel n'est pas supérieur à l'aspirine en termes de mortalité globale, de récurrence d'AVC non fatal ou d'hémorragies extracrâniennes non fatales. En revanche, traiter 1000 patients ayant fait un AVC par clopidogrel plutôt qu'aspirine pendant deux ans permet d'éviter deux infarctus du myocarde, ce qui correspond à un NNT de 1000 patients pendant un an (tableau 2). Ainsi, une antiagrégation par clopidogrel est également reconnue efficace dans la prévention secondaire des AVC et des AIT.⁵ Sa supériorité par rapport à l'aspirine est cependant discutable. En effet, si l'objectif est de maximiser l'efficacité globale, alors on peut dire que le clopido-

Tableau 2. Clopidogrel versus aspirine pour la prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT non cardioembolique

| Issues | RR (IC 95%) | Différence de risque avec le clopidogrel (IC 95%) sur 2 ans | NNT/NNH sur 1 an |
|--|------------------|---|------------------|
| Décès | 0,98 (0,89-1,1) | NS | NS |
| AVC récurrent non fatal (ischémique et hémorragique) | 0,91 (0,78-1,07) | NS | NS |
| Infarctus du myocarde non fatal | 0,83 (0,7-0,99) | 2 infarctus du myocarde de moins pour 1000 patients | 1000 |
| Hémorragie extracrânienne non fatale | 0,94 (0,72-1,23) | NS | NS |

Résultats adaptés de la revue de l'ACCP⁵ reprenant les résultats de l'étude CAPRIE.¹¹
 RR: risque relatif; IC: intervalle de confiance; NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; ACCP: American College of Chest Physicians; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; NS: non significatif.

grel est supérieur à l'aspirine en raison de la discrète diminution du risque d'infarctus. Mais il n'est pas certain que ceci suffise à justifier le coût plus élevé de la prévention par le clopidogrel.

Aspirine et dipyridamole retard

La combinaison aspirine et dipyridamole retard a également fait l'objet d'études dont les deux principales sont les études ESPS2¹² et ESPRIT.¹³ Ces études, parmi d'autres, ont été incluses dans deux revues systématiques, la méta-analyse de Verro et coll.¹⁴ parue dans *Stroke* en 2008 et une revue systématique parue en 2007¹⁵ comparant les effets de l'aspirine plus dipyridamole retard à l'aspirine seule chez les patients ayant subi un AVC ou un AIT. On remarque que l'association aspirine et dipyridamole retard permet d'éviter 24 AVC pour 1000 patients traités pendant deux ans, correspondant à un RR de 0,77 (IC 95%: 0,67-0,9) et à un NNT de 83 patients pendant un an (tableau 3).

Ainsi, le traitement d'aspirine-dipyridamole retard (dose 2x25 mg-200 mg/j) est recommandé dans la prévention secondaire des AVC ou AIT non cardioemboliques,⁵ et serait même plus efficace que l'aspirine seule. Cependant, l'étude PROFESS,¹⁶ parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2008, qui comparait la combinaison aspirine plus dipyridamole au clopidogrel dans la prévention secondaire de l'AVC, n'a montré aucun bénéfice significatif de la combinaison. Or, nous avons vu plus haut que le clopidogrel n'est pas supérieur à l'aspirine dans cette indication, ce qui jette un doute sur la supériorité réelle de l'association dipyridamole retard et aspirine sur l'aspirine seule. D'autre part, des céphalées importantes ont été rapportées lors de la prise de l'association aspirine-dipyridamole retard ayant notamment mené à son abandon par 26% des patients qui prenaient la bithérapie dans l'étude ESPRIT, ce qui limite son emploi.¹³ De plus, au vu de son effet vasodilatateur, sa



Tableau 3. Aspirine-dipyridamole versus aspirine en prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT non cardioembolique

| Issues | RR (IC 95%) | Différence de risque avec l'aspirine + dipyridamole (IC 95%) sur 2 ans | NNT/NNH sur 1 an |
|--|------------------|--|------------------|
| Décès | 0,97 (0,83-1,13) | NS | NS |
| AVC récurrent non fatal (ischémique et hémorragique) | 0,77 (0,67-0,89) | 24 AVC de moins pour 1000 patients | 83 |
| Infarctus du myocarde non fatal | 0,79 (0,59-1,06) | NS | NS |
| Hémorragie extracrânienne non fatale | 1,08 (0,75-1,54) | NS | NS |

Résultats adaptés de la revue de l'ACCP.⁵
 RR: risque relatif; IC: intervalle de confiance; NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; ACCP: American College of Chest Physicians; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; NS: non significatif.

prescription dans les 72 heures suivant un AVC est contre-indiquée. Ainsi, ce traitement est principalement employé en cas de résistance au clopidogrel, soit chez les patients ayant présenté une récurrence d'AVC ou d'AIT sous traitement de clopidogrel ou chez qui la résistance a clairement été identifiée par un test fonctionnel plaquettaire.

DOUBLE ANTIAGRÉGATION, UN SUJET CONTROVERSÉ

L'aspirine, le clopidogrel et le dipyridamole inhibent l'activité plaquettaire à différents niveaux et ont donc potentiellement une action synergique. L'aspirine (acide acétylsalicylique) inhibe la cyclooxygénase (COX) des thrombocytes et donc la production de thromboxane A2, puissant stimulateur de l'agrégation plaquettaire et de la vasoconstriction. Le clopidogrel inhibe l'agrégation plaquettaire en bloquant irréversiblement la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) au récepteur plaquettaire spécifique P2Y12. Le dipyridamole semble agir en inhibant la capture d'adénosine par les thrombocytes. Par analogie au traitement du syndrome coronarien aigu, des investigateurs se sont donc logiquement intéressés à évaluer si une double antiagrégation serait plus efficace qu'un traitement antiagrégant simple dans la prévention secondaire des AVC et AIT non cardioemboliques. Cette hypothèse a été testée dans deux situations cliniques différentes: la phase aiguë de l'AVC (entre 24 heures et 3 mois) et la prévention secondaire au long cours (traitement entrepris entre trois et six mois après l'AVC et poursuivi au long cours) (tableau 4).

Double antiagrégation dans la phase aiguë

Concernant l'efficacité à court terme d'une double antiagrégation, soit son introduction dans les 24 à 72 heures

Tableau 4. Dessin des études ayant comparé la double à la simple antiagrégation en prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT non cardioembolique
 AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire.

| Phase de l'AVC visée par la prévention | Etude | Délai entre l'AVC et le début du traitement | Durée du traitement |
|--|--|---|---------------------|
| Phase aiguë | FASTER ¹⁷ | 24 heures | 90 jours |
| | Méta-analyse de Geeganage et coll. ¹⁹ | < 3 jours | 90 jours |
| | CHANCE ¹⁸ | 24 heures | 90 jours |
| Prévention au long cours | MATCH ²⁰ | < 3 mois | 1,5 an |
| | SPS3 ²¹ | < 6 mois | 3 à 4 ans |
| | Méta-analyse de Lee et coll. ²² | 1 semaine à 5 ans | 1,3 à 3,5 ans |

suivant l'événement vasculaire cérébral et sa poursuite durant trois mois, on retient deux études, l'étude FASTER¹⁷ parue dans le *Lancet* en 2007, l'étude CHANCE,¹⁸ parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2013, et la méta-analyse de Geeganage,¹⁹ parue dans *Stroke* en 2012.

L'étude CHANCE¹⁸ est une étude randomisée contrôlée en double aveugle, réalisée dans 114 centres en Chine et comprenant 41 561 patients d'âge moyen de 62 ans. Elle étudie, chez les patients ayant fait un AVC mineur ou un AIT avec un risque modéré à sévère de récurrence d'AVC non cardioembolique, les effets de l'administration dans les 24 heures d'une double antiagrégation d'aspirine et clopidogrel versus d'aspirine et placebo pendant 21 jours puis clopidogrel seul pour un total de 90 jours. Les résultats montrent une diminution de 32% du risque de récurrence d'AVC (RR 0,68; IC 95%: 0,57-0,81) avec la double antiagrégation, correspondant à une différence de risque de 3,5% et un NNT de 29 sur 90 jours, sans majoration du risque hémorragique.

La méta-analyse de Geeganage¹⁹ est une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés, étudiant une double antiagrégation (aspirine plus dipyridamole ou aspirine plus clopidogrel) versus une monothérapie (aspirine ou clopidogrel ou dipyridamole) chez des patients ayant fait un AVC ou AIT non cardioembolique dans les 72 heures et dont le traitement a débuté dans les trois jours pour une durée variant entre 7 jours et 42 mois. Elle comprend douze études totalisant 3766 patients pour un suivi de 90 jours. Les résultats montrent qu'une double antiagrégation d'aspirine et clopidogrel permet de diminuer le risque de récurrence d'AVC de 33% (RR: 0,67; IC 95%: 0,49-0,93), correspondant à une différence de risque de 1,67% et à un NNT de 60 patients sur une période 90 jours. Concernant l'issue secondaire, issue composite comprenant les AVC, les infarctus du myocarde et/ou les décès d'origine vasculaire, les résultats sont également en faveur d'une double antiagrégation (RR: 0,71; IC 95%: 0,56-0,91) avec une différence de risque de 2,46%. A noter une augmentation du risque de saignement majeur non significative (RR: 2,09; IC 95%: 0,86-5,06) mais tout de même préoccupante.

Ainsi, l'introduction d'une double antiagrégation dans les



72 heures suivant un AVC ou un AIT non cardioembolique et sa poursuite pendant 90 jours permettrait de réduire le risque de récurrence d'AVC sans trop majorer le risque hémorragique.

Prévention secondaire au long cours

La poursuite d'un traitement antiagrégant à vie étant recommandée dans la prévention secondaire des AVC non cardioemboliques et au vu des résultats positifs d'une double antiagrégation à court terme, des études se sont intéressées au rapport risques-bénéfices de poursuivre une double antiagrégation au long cours. On retient l'étude MATCH,²⁰ parue dans le *Lancet* en 2004, l'étude SPS3,²¹ parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2012 et la méta-analyse de Lee,²² parue dans les *Annals of Internal Medicine* en 2013.

L'étude MATCH²⁰ est une étude randomisée contrôlée en double aveugle incluant un total de 7276 patients ayant eu un AVC ou un AIT dans les trois mois et ayant au minimum un facteur de risque tel qu'un antécédent d'AVC ou d'infarctus du myocarde, un angor, un diabète ou une insuffisance artérielle des membres inférieurs. Les patients ont reçu un traitement de clopidogrel et aspirine ou un traitement de clopidogrel et placebo et ont été suivis durant un an et demi. Les résultats sont non significatifs concernant la réduction de risque de mortalité, de récurrence d'AVC ou d'infarctus du myocarde avec la double antiagrégation. En revanche, on constate une augmentation du risque d'hémorragie extracrânienne non fatale avec quinze événements hémorragiques pour mille patients en plus correspondant à un RR de 2,55 (IC 95%: 1,88-3,46) et un NNH de 133 patients pendant un an (tableau 5).

Dans la même optique, la méta-analyse de Lee,²² incluant sept études randomisées contrôlées avec un total de 9574 patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT, com-

pare une double antiagrégation (aspirine plus clopidogrel, aspirine plus dipyridamole ou ticlopidine plus aspirine) à une simple antiagrégation d'aspirine ou clopidogrel ou ticlopidine administrée pendant minimum un an. Le délai entre l'AVC et l'instauration du traitement était très variable selon les études (1 semaine à 5 ans) et la durée du traitement s'est étendue de 1,3 à 3,5 ans. Les résultats sont similaires, montrant qu'une double antiagrégation à long terme ne permet pas de réduire le risque d'AVC. Les résultats sont statistiquement non significatifs avec un RR de 0,89 (IC 95%: 0,78-1,01) lors de la comparaison avec l'aspirine et un RR de 1,01 (IC 95%: 0,93-1,08) lors de la comparaison avec le clopidogrel. De plus, on remarque que la double antiagrégation majore le risque d'hémorragie intracrânienne comparée à un traitement de clopidogrel seul avec un RR de 1,46 (IC 95%: 1,17-1,82). Cette augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne n'est pas retrouvée en comparaison avec l'aspirine.

Que disent les guidelines?

Le traitement antiagrégant basé sur une seule molécule ou l'association aspirine et dipyridamole retard demeure conseillé dans les *guidelines*. Toutefois, dans les nouvelles recommandations parues dans *Stroke* en 2014,²³ une double antiagrégation initiée dans les 24 heures et poursuivie durant 90 jours peut être envisagée en tenant compte du risque hémorragique individuel du patient. A long terme cependant, le maintien de cette double antiagrégation n'est pas recommandé dans la prévention secondaire de routine (tableau 6).

Etudes à venir

Deux études sont en cours: l'étude POINT,²⁴ dont le but est de confirmer que la prise de clopidogrel et d'aspirine dans les douze heures suivant un AVC mineur ou un AIT est plus efficace que la prise d'aspirine seule dans la prévention d'AVC à 90 jours sans majorer le risque hémorragique, et l'étude TARDIS (Triple Antiplatelets for Reducing Dependency After Ischaemic Stroke, ClinicalTrials.gov NCT 01661322), dont le but est de montrer l'efficacité et la tolérance d'une triple antiagrégation par aspirine plus clopido-

Tableau 5. Clopidogrel-aspirine vs clopidogrel en prévention secondaire chez les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT non cardioembolique

| Issues | RR (IC 95%) | Différence de risque avec l'aspirine plus le clopidogrel sur 2 ans | NNT/NNH sur 1 an |
|--|------------------|--|------------------|
| Décès | 1 (0,83-1,21) | Aucun décès en moins pour 1000 patients | NS |
| AVC récurrent non fatal (ischémique et hémorragique) | 0,95 (0,82-1,1) | NS | NS |
| Infarctus du myocarde non fatal | 0,98 (0,68-1,41) | NS | NS |
| Hémorragie extracrânienne non fatale | 2,55 (1,88-3,46) | 15 événements hémorragiques de plus pour 1000 patients | 133 |

Résultats adaptés de l'étude MATCH.²⁰

RR: risque relatif; IC: intervalle de confiance; NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; NS: non significatif; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire.

Tableau 6. Recommandations sur l'utilisation des traitements antiagrégants dans la prévention secondaire des AVC ou AIT non cardioemboliques

- L'utilisation d'agents antiagrégants est préférée à l'anticoagulation orale
- L'aspirine 50-325 mg/j, le clopidogrel 75 mg/j ou l'aspirine 25 mg associée au dipyridamole retard 2x200 mg/j sont recommandés
- Le choix du traitement antiagrégant doit être individualisé en fonction des comorbidités du patient, de la tolérance et du coût du médicament
- Une double antiagrégation par aspirine et clopidogrel peut être envisagée lorsqu'elle est initiée dans les 24 heures suivant un AVC ou un AIT et poursuivie pendant 90 jours
- Lorsqu'elle est débutée plusieurs jours à années après un AVC ou un AIT et maintenue pendant 2-3 ans, la combinaison aspirine et clopidogrel augmente le risque hémorragique en comparaison à l'utilisation d'une monothérapie et n'est donc pas recommandée dans la prévention secondaire de routine à long terme

Résumé adapté des guidelines de l'AHA/ASA.²³

AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; AHA: American Heart Association; ASA: American Stroke Association.



grel plus dipyridamole donnée pendant un mois versus une double antiagrégation d'aspirine plus dipyridamole chez les patients à risque de récurrence d'AVC. Cette dernière étude permettrait de distinguer si c'est le nombre ou plutôt le type d'agent qui joue un rôle dans la prévention du risque de récurrence d'AVC.

CONCLUSION

Au vu de l'ensemble de ces résultats, nous pouvons conclure que dans la prévention secondaire des AVC non cardioemboliques, une antiagrégation par aspirine, clopidogrel ou aspirine plus dipyridamole est recommandée. Une double antiagrégation par aspirine et clopidogrel peut être envisagée dans la phase aiguë, soit introduite dans les 24 heures suivant l'AVC et poursuivie durant trois mois. Cependant, au-delà de cette période, le risque hémorragique semble supérieur avec la double antiagrégation et non contrebalancé par une diminution des événements vasculaires et de la mortalité. Sa poursuite au long cours n'est donc pas recommandée dans la prévention secondaire de routine.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Le risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) après un AVC mineur ou un accident ischémique transitoire (AIT) est élevé, avec un taux de 10 à 20% dans les trois mois et la plupart des récurrences ont lieu durant les premières 48 heures
- > L'administration d'un médicament antiagrégant (aspirine, clopidogrel) ou d'une association d'aspirine et dipyridamole est le traitement standard en prévention secondaire des AVC et AIT non cardioemboliques et est recommandée au long cours
- > Dans la phase aiguë de l'AVC, l'introduction d'une double antiagrégation dans les 24 heures pendant au maximum trois mois semble supérieure à l'aspirine seule
- > Au-delà de trois mois, le maintien d'une double antiagrégation paraît délétère avec une augmentation du risque d'hémorragie intracérébrale, sans bénéfice sur la prévention de la récurrence d'AVC

Bibliographie

- 1 Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-83.
- 2 Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: Implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
- 3 Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
- 4 * Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, 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;42:227-76.
- 5 ** Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e601S-36.
- 6 Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 7 Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 8 Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.
- 9 Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.
- 10 Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e637S-68.
- 11 Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 12 Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- 13 Group ES, Halkes PH, van Gijn J, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-24.
- 14 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;39:1358-63.
- 15 De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001820.
- 16 * Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
- 17 ** Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): A randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-9.
- 18 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
- 19 ** Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.
- 20 ** Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
- 21 Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
- 22 ** Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:463-70.
- 23 ** Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
- 24 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: Rationale and design. *Int J Stroke* 2013;8:479-83.

* à lire
** à lire absolument