

ATTITUDES ET CONTROVERSES DANS LA PRÉVENTION SECONDAIRE DE L'ACCIDENT ISCHÉMIQUE CÉRÉBRAL

G. HANS (1), B. SADZOT (2), G. MOONEN (3)

RÉSUMÉ : L'AVC est la troisième cause de mort et la principale cause d'invalidité à long terme de l'adulte dans les pays industrialisés. Après un AIT ou un AVC mineur, le risque de survenue d'un nouvel événement ischémique cérébral est multiplié par 16 au cours de la première année. Dès lors, tout événement suspect d'AIT ou d'AVC mineur doit inciter à la réalisation d'une enquête étiologique rigoureuse. Celle-ci a pour but d'identifier les facteurs de risque et de rechercher les causes justiciables d'un traitement spécifique. Dans les autres cas, la prescription de médicaments antiagrégants permet de réduire significativement le risque de récidive.

INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) se manifeste par l'apparition brutale d'un déficit neurologique focal plus ou moins étendu. Lorsque la symptomatologie dure moins d'une heure et qu'il n'y a pas de lésion visible sur les images de scanner ou d'IRM, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT) (1). 85 % des AVC ont une origine ischémique (fig. 1) alors que les 15 % restants sont la conséquence d'une hémorragie méningée ou intraparenchymateuse.

Dans la plupart des pays industrialisés, l'AVC est la troisième cause de décès après les maladies cardiovasculaires et le cancer. L'AVC est également la cause principale d'invalidité prolongée chez l'adulte et engendre de ce fait un coût important pour la société.

Dès lors, outre l'optimisation du traitement à la phase aiguë, la prévention secondaire après un AIT ou un AVC mineur revêt une importance primordiale en raison du risque de récidive et de morbidité, voire de mortalité à long terme. En effet, après un AIT ou un AVC mineur, le risque de récidive est de l'ordre de 10 à 15 % après 90 jours et la moitié des récidives surviennent au cours des 48 premières heures (2).



Fig. 1. 50 % des AVC ischémiques sont d'origine athéro-thromboembolique (embolies artério-artérielles et thromboses), 20 % d'origine cardio-embolique, 25 % dues à une maladie de petits vaisseaux intracrâniens et les 5 % restants sont attribuables à des causes rares.

(1) Assistant, (2) Professeur, (3) Professeur ordinaire, Service de Neurologie, CHU Liège.

CONTROVERSIES IN SECONDARY PREVENTION OF CEREBRAL ISCHEMIC ATTACKS

SUMMARY : Stroke is the third leading cause of death and the main cause of prolonged disability of adults in industrialised countries. After a first transient ischemic attack or a first minor stroke, the risk of recurrence is 16 folds higher than in control subjects. Therefore each patient suspect of a first ischemic cerebral event should be evaluated for the presence of a specific cause which could be treated. If such a cause is not found, platelet antiaggregant medications should be started.

KEYWORDS : TIA - Stroke - Secondary prevention

Outre la lutte contre les facteurs modifiables de risque cardiovasculaire qui constitue l'essentiel de l'objectif de la prévention primaire, la prévention secondaire a pour but d'identifier et de traiter spécifiquement certaines causes d'AIT ou d'AVC afin de prévenir un maximum de récidives.

PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES

Traitements de l'hypertension artérielle

Il est actuellement clairement démontré que le traitement de l'hypertension artérielle réduit le risque de récidive d'accident vasculaire cérébral (3). La question de savoir si une classe d'antihypertenseurs est préférable à une autre reste très débattue. De multiples essais cliniques récents mettent en exergue les propriétés des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes du récepteur à l'angiotensine, suggérant leur utilisation comme antihypertenseurs de premier choix chez les patients ayant présenté un AVC ou un AIT (4-6). Toutefois, la supériorité de ces deux classes médicamenteuses par rapport à des molécules plus anciennes comme les bêtabloquants ou les diurétiques fait encore l'objet de controverses. En prévention secondaire, l'existence d'un effet

TABLEAU I. FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE MODIFIABLES ET NON MODIFIABLES.

Facteurs modifiables	Facteurs non modifiables
Hypertension artérielle	Age
Dyslipémie	Sexe
Diabète	Race
Tabagisme	Histoire familiale
Fibrillation auriculaire	
Sténose carotidienne	
Présence d'anticorps anti-phospholipides	
Hyperhomocystéinémie	
Elevation du fibrinogène	
Obésité	

protecteur vis-à-vis de la récidive d'événements cérébrovasculaires indépendant de l'effet sur la pression artérielle est possible, mais n'est pas encore formellement établie. Dès lors, nous pensons qu'il est primordial d'obtenir une réduction de la pression artérielle chez les patients ayant présenté un premier accident vasculaire cérébral, mais qu'il n'existe actuellement pas d'arguments péremptoires en faveur d'une classe d'antihypertenseurs plutôt qu'une autre. Il est cependant vrai que les IEC sont de plus en plus fréquemment utilisés en première ligne, notamment en raison de la présence de facteurs de comorbidité tels un diabète, une hypertrophie ventriculaire ou un infarctus du myocarde.

Dépistage et traitement du diabète

Le diabète et l'intolérance au glucose sont des facteurs qui augmentent le risque de présenter un AVC. Le dépistage des troubles de la glycémie pendant la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral est essentiel puisque autant l'hyper- que l'hypoglycémie peuvent en aggraver le pronostic (7-9). En outre, l'hypoglycémie peut se manifester sous la forme d'un déficit neurologique focal.

En prévention secondaire, la normalisation glycémique par l'insuline et les antidiabétiques oraux a démontré un effet protecteur vis-à-vis des complications microvasculaires comme la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie. Pour ces raisons, un contrôle glycémique optimal est recommandé chez tout patient. Il n'existe toutefois aucune étude qui évalue l'effet du traitement du diabète ou de l'intolérance au glucose sur le risque de récidive de complications macrovasculaires et en particulier d'AVC.

Hypercholestérolémie

En prévention secondaire, les médicaments hypolipémiants de la classe des fibrates et des statines ont démontré un effet protecteur vis-à-vis de la survenue d'un accident vasculaire cérébral chez les patients qui ont un antécédent d'ischémie myocardique. Dès lors, l'utilisation de statines est recommandée chez ces patients s'ils ont un taux de cholestérol plasmatique total supérieur à 5 mmol/l, bien qu'à l'heure actuelle, il ne soit pas possible d'obtenir le remboursement de ces médicaments chez des patients qui ont un taux de cholestérol total en dessous de 6,5 mmol/l.

Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité des hypolipémiants dans la prévention secondaire des maladies cérébrovasculaires chez des patients vierges d'antécédents coronariens.

INDICATION DES ANTIAGRÉGANTS

Tout patient qui présente un AVC ou un AIT et chez qui le bilan étiologique ne met pas en évidence une cause justifiable d'un autre traitement, doit bénéficier d'une antiagrégation plaquettaire par aspirine à la dose de 100-300 mg/j. Le Plavix® à la dose de 75 mg/j est indiqué chez les patients qui récidivent un accident vasculaire alors qu'ils poursuivaient un traitement par aspirine et chez ceux qui présentent une contre-indication ou une intolérance à l'aspirine.

STÉNOSE CAROTIDIENNE

L'objectif premier de la thromboendarteriectomie carotidienne est de supprimer une source embolique. Les deux principales études qui ont évalué l'efficacité de la chirurgie carotidienne sur le risque de récidive d'accident ischémique homolatéral sont l'étude NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) et l'étude ECST (European Carotid Surgery Trial). Ces deux études établissent un bénéfice net de la chirurgie pour les sténoses carotidiennes supérieures à 70 % puisque le risque de récidive d'AVC ipsilatéral était de 26 % dans le groupe "médical" et de 9 % dans le groupe chirurgical. Selon les résultats de ces deux études, on estime que 7 à 8 thromboendarterectomies carotidiennes sont nécessaires pour prévenir la survenue d'un AVC. En ce qui concerne les sténoses inférieures à 50 %, aucun bénéfice de la chirurgie sur le traitement médical n'a pu être démontré. Dans le groupe des sténoses comprises entre 50 et 69 %, le bénéfice de la chirurgie apparaît nettement moindre que pour les sténoses plus serrées. Ce bénéfice n'atteint pas la signification statistique dans l'étude ECST alors que, pour l'étude NASCET, il existe une réduction statistiquement significative du risque de récidive d'AVC homolatéral à 5 ans. On estime que pour les sténoses comprises entre 50 et 69 %, 15 interventions chirurgicales sont nécessaires pour éviter un AVC (10).

Etant donné les implications thérapeutiques d'un diagnostic de sténose carotidienne, un examen doppler des vaisseaux du cou doit être pratiqué dans les plus brefs délais chez tout patient présentant un accident vasculaire cérébral. Les résultats de cet examen sont généralement confirmés par la réalisation d'une angiographie par résonance magnétique, voire d'une artéiographie.

En cas d'indication chirurgicale, le moment opportun pour intervenir fait encore l'objet de controverses. Après un AIT, l'endartérectomie

semble pouvoir être pratiquée rapidement. A l'inverse, lorsque le déficit neurologique persiste et/ou qu'il existe une hypodensité nette sur le scanner, un délai de 6 semaines est souhaitable avant la chirurgie. Cependant, il s'agit d'attitudes généralement admises qui ne reposent pas sur les résultats d'études cliniques contrôlées.

En ce qui concerne le traitement des sténoses carotidiennes inférieures à 50 % pour lesquelles la chirurgie n'apporte pas de bénéfice, l'abaissement du taux de cholestérol par des mesures hygiénodiététiques et par des médicaments ainsi que le contrôle de la pression artérielle permettent généralement une stabilisation, voire une régression des lésions d'athérosclérose. Un suivi annuel du degré de sténose par échotomographie doppler des vaisseaux du cou est indiqué chez ces patients. En outre, dans ces cas, la prescription d'une anti-agrégation plaquettaire par acide acétylsalicylique ou clopidogrel réduit le risque embolique.

Le traitement des sténoses d'artère cervicale par voie endovasculaire est encore en cours d'évaluation et doit à l'heure actuelle être réservé aux protocoles d'études cliniques et éventuellement à certains patients qui présentent une contre-indication à la chirurgie (11).

STÉNOSES DES ARTÈRES INTRACRANIENNES

L'étude WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) a comparé l'effet de l'aspirine et des anticoagulants oraux chez des patients présentant une sténose d'artère intracrânienne symptomatique et a démontré une supériorité de l'anticoagulation orale sur l'aspirine. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective, dont les résultats n'ont jamais été reproduits dans une étude prospective randomisée. En outre, les auteurs de l'étude WASID ont, par la suite, démontré l'absence de bénéfice des anticoagulants dans les sténoses vertébrobasilaires (12).

LA FIBRILLATION AURICULAIRE (FA)

L'étude EAFT est une étude prospective randomisée qui compare placebo, aspirine seule à la dose de 300 mg par jour et anticoagulation orale visant un INR entre 2,5 et 3,9 en prévention secondaire après un AIT ou un AVC mineur chez des patients qui présentent des épisodes de fibrillation auriculaire. Cette étude démontre une réduction du risque relatif de récidive de 62 % pour les anticoagulants oraux en comparaison avec l'aspirine et de 67 % en comparaison avec

le placebo (13). Dès lors, la détection de la fibrillation auriculaire par la réalisation immédiate d'un ECG et par la suite d'un holter de fréquence cardiaque est primordiale chez tout patient qui a présenté un AVC. Une anticoagulation visant à maintenir un INR entre 2 et 3 est recommandée en prévention secondaire pour les patients chez qui des épisodes de FA sont détectés. Le moment opportun pour débuter l'anticoagulation ne fait à l'heure actuelle l'objet d'aucun consensus. Il semble qu'en phase aiguë, chez les patients qui présentent un déficit persistant significatif et, *a fortiori*, une lésion visible sur l'examen tomodensitométrique ou l'IRM, le bénéfice de l'anticoagulation n'est pas supérieur à celui du traitement par aspirine seule et que par contre, elle augmente considérablement le risque hémorragique (14, 15). Dans ce cas, l'introduction des anticoagulants doit être différée de 3 à 6 semaines. Par contre, dans les suites d'un AVC mineur ou d'un accident transitoire, les anticoagulants peuvent être introduits immédiatement avec un risque acceptable.

D'autres pathologies comme la maladie rythmique auriculaire, l'infarctus antérieur avec hypo- ou dyskinésie de la paroi antérieure et la cardiopathie dilatée sont parfois traitées par anticoagulants mais cette attitude n'est pas soutenue par des études cliniques randomisées.

LE FORAMEN OVALE PERMÉABLE (FOP)

Le foramen ovale reste partiellement perméable chez 19 à 36 % de la population selon les études (16). L'orifice qui persiste entre les deux oreillettes a un diamètre moyen de 4 mm. L'existence d'une telle communication permet le passage d'un caillot issu des veines des membres inférieurs ou du pelvis vers les cavités gauches, l'aorte et, éventuellement, les artères à destinée céphalique : c'est l'embolie paradoxale.

Le diagnostic d'embolie paradoxale implique la démonstration d'un thrombus veineux au niveau des membres inférieurs ou du pelvis et d'un foramen ovale perméable avec un shunt droite-gauche.

Sur le plan anamnestique, la survenue de l'AVC au cours d'une manœuvre de Valsalva dont on sait qu'elle augmente la pression dans les cavités droites, est un élément suggestif d'embolie paradoxale lorsque le bilan étiologique ne met pas en évidence d'autres foyers emboligènes. La démonstration de l'existence d'une thrombose veineuse ou d'embolies pulmonaires associées renforce ce diagnostic. Cependant, certaines thromboses veineuses peuvent être asymptomatiques et la sensibilité des

examens phlébographiques et ultrasonographiques standards n'atteint pas 100 %.

Les questions qui se posent en terme de prévention secondaire pour les patients porteurs d'un foramen ovale perméable sont, d'une part, d'évaluer le rôle étiologique du FOP dans l'accident qu'a présenté le patient et, d'autre part, de choisir le traitement qui préviendra le plus de récidives et comporte le moins de risque possible.

Une étude récente a démontré que parmi les patients jeunes (18-55 ans) qui ont présenté un accident vasculaire cérébral pour lequel aucune autre anomalie que l'existence d'un FOP n'a pu être mise en évidence, le risque de récidive lors de la poursuite d'un traitement par aspirine 300 mg par jour n'est pas supérieur à celui des patients qui n'ont pas de communication interauriculaire. De la même façon, le risque de récidive chez les patients porteurs d'un anévrysme du septum interauriculaire n'est pas plus élevé que celui existant chez les patients qui n'ont pas d'anomalie cardiaque. En revanche, il existe un risque accru de récidive lorsque ces deux anomalies sont associées (17).

Les options thérapeutiques possibles sont l'abstention, l'anti-agrégation par aspirine ou clopidogrel, l'anticoagulation orale et la fermeture par voie endovasculaire ou chirurgicale.

En pratique, lorsque le FOP est associé à un anévrysme du septum interauriculaire, à une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire et que le bilan étiologique ne met pas en évidence d'autre cause à l'accident, certains auteurs suggèrent la prescription d'une anticoagulation orale à long terme. La place des procédures de fermeture chirurgicale ou endovasculaire n'est pas encore claire et fait actuellement l'objet d'études.

PRÉVENTIONS SECONDAIRES DANS LES CAUSES PLUS RARES D'AVC

La dissection d'artère cervicale

La dissection d'une artère carotide ou vertébrale survient habituellement dans les suites d'une manipulation cervicale ou d'un traumatisme. Elle peut également être spontanée chez des patients qui présentent une susceptibilité comme une dysplasie fibromusculaire, un déficit en alpha-1 antitrypsine ou encore diverses affections du tissu conjonctif.

Lors du processus de dissection, le sang déchire partiellement la paroi de l'artère pour former un hématome intrapariétal susceptible de progresser sur une longueur variable. L'hématome reste séparé de la lumière vraie par un

"flap intimal". Il entraîne une sténose de la vraie lumière.

Les dissections d'artère cervicale peuvent être responsables d'accidents ischémiques transitoires ou non. Le diagnostic est avant tout suggéré par la notion d'une manipulation ou d'un traumatisme dans les jours précédant l'apparition de la symptomatologie neurologique. L'existence d'une douleur cervicale ou rétropéritonéale, d'un syndrome de Claude Bernard Horner homolatéral, d'un acouphène pulsatile d'un souffle cervical, ou encore d'une parésie voire d'une paralysie des nerfs crâniens les plus bas situés et, en particulier, du nerf hypoglosse sont également des éléments suggestifs.

Le diagnostic peut être évoqué lors de l'échotomographie doppler mais est confirmé par l'angiographie IRM ou conventionnelle.

Le mécanisme des AVC qui surviennent lors d'une dissection d'artère cervicale est habituellement embolique et non hémodynamique. Pour cette raison, il est usuel de traiter les patients qui présentent une dissection d'artère carotide ou vertébrale par héparine à dose anticoagulante avec un relais par anticoagulants oraux pour une période de trois à six mois. L'INR cible se situe entre 2 et 3 dans cette indication. Cependant, l'anticoagulation est contre-indiquée lorsqu'il existe une progression intracérébrale de la dissection car, dans ce cas, elle augmente le risque d'occlusion vasculaire par progression intrapariétale de l'hématome (18).

Après 3 mois d'anticoagulation, il est recommandé de réaliser un contrôle d'imagerie par résonance magnétique. Généralement, ce contrôle met en évidence une recanalisation, mais la persistance d'irrégularités pariétales. L'anticoagulation sera alors poursuivie pour trois mois supplémentaires avant un second contrôle d'IRM. Si la recanalisation est bien confirmée, l'anticoagulation peut alors être interrompue au profit d'un traitement antiagrégant par aspirine car les récidives d'accident embolique sont rares au-delà de 6 mois.

Le syndrome des anti-phospholipides

Certains patients ont des anticorps circulants dirigés contre des phospholipides. Les plus couramment détectés sont les anticorps anti-cariolopines, les anticoagulants lupiques et les anticorps anti-glycoprotéine I. Ces anticorps ont généralement une activité anti-coagulante *in vitro* et une activité procoagulante *in vivo*. Ils peuvent être responsables d'un état thrombo-phile. Cependant, lorsqu'ils sont isolés, ils ont peu de signification pathogénique (19).

A l'inverse, lorsque la présence de tels anticorps dans le sérum est associée à l'apparition de multiples thromboses vasculaires, à la survenue de fausses couches tardives ou d'accouchements prématurés, à une thrombocytopénie inexpliquée et à un livedo étendu, on parle de syndrome des anticorps anti-phospholipides. Ce syndrome peut être primaire ou se développer chez des patients qui ont un lupus érythémateux disséminé connu ou non.

En prévention secondaire après un premier accident thromboembolique, l'anticoagulation orale a démontré une excellente efficacité chez les patients porteurs de cette affection. Le traitement doit viser à maintenir un INR entre 2 et 319. Il est cependant important de signaler que la présence d'anticorps anti-phospholipides interfère avec la mesure de l'INR et que l'anticoagulation est difficile à suivre chez ces patients. Enfin, avant d'introduire le traitement par Sintrom®, il faut s'assurer de la normalité du taux de protéine C, car en cas de déficit en protéine C associé, il existe un risque significatif de nécrose cutanée étendue lors de l'instauration du traitement par Sintrom®.

Il faut savoir que le syndrome des anti-phospholipides est fréquemment associé à la présence de végétations au niveau des valves cardiaques qui peuvent être à l'origine d'accidents cardioemboliques et doivent également être traitées par anticoagulants (20-22).

L'hyperhomocystéinémie

L'élévation du taux plasmatique d'homocystéine, un acide aminé souffré est actuellement reconnue comme un facteur de risque pour les thromboses artérielles et veineuses. L'hyperhomocystéinémie active la cascade de la coagulation en favorisant la survenue de lésions endothéliales.

Plusieurs études rétrospectives ont mis en évidence une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une élévation modérée du taux plasmatique d'homocystéine (entre deux et quatre fois la limite supérieure de la normale qui est de 15 µM/l) (23).

Un polymorphisme génétique fréquent au niveau du gène de la méthyltetrahydrofolate réductase (MTHFR 667T α C) est associé à une élévation du taux plasmatique d'homocystéine lorsqu'il est présent à l'état homozygote. Cette anomalie est associée à un risque accru d'accident ischémique cérébral lorsqu'elle coexiste avec certains variants du gène de la cystathione β -synthase. L'élévation du taux d'homocystéine qu'entraînent ces mutations peut être

réduite par des suppléments d'acide folique, de vitamine B1 et B6 qui sont les cofacteurs de ces enzymes. Dans l'attente des résultats d'études contrôlées évaluant l'effet de cet apport vitaminique sur le risque de récurrence d'AIT ou AVC chez les patients qui présentent une hyperhomocystéinémie, la prescription d'acide folique (400 µg - 1 mg/j), de vitamine B6 (2-10 mg/j) et de vitamine B12 (400-600 µg/j) est recommandée.

CONCLUSIONS

L'AVC est une cause majeure de handicap physique, économique et social. Après un AIT ou un AVC mineur, le risque de récidive est important et justifie qu'une enquête étiologique rigoureuse soit menée de façon à identifier la cause de l'accident et à adopter une attitude thérapeutique qui permette de réduire au minimum ce risque de récidive. Outre cette enquête étiologique, la lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires et l'arrêt du tabagisme constituent des objectifs primordiaux dans la prévention secondaire des AVC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al.—Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1713-1716.
2. Johnston SC.—Clinical practice. Transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1687-1692.
3. Messerli FH, Hanley DF Jr, Gorelick PB.—Blood pressure control in stroke patients: what should the consulting neurologist advise? *Neurology*, 2002, **59**, 23-25.
4. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, **9287**, 1033-1041.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.—Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
6. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al.—Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002, **7339**, 699-702.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al.—Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 2001, **32**, 2426-2432.
8. Kagan N, Levy S, Knobler H.—The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*, 2001, **58**, 1209-1212.
9. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al.—Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, 2002, **59**, 669-674.
10. Sacco RL.—Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1113-1118.

11. Chaturvedi S, Fessler R.— Angioplasty and stenting for stroke prevention: good questions that need answers. *Neurology*, 2002, **59**, 664-668.
12. Benesch CG, Chimowitz MI.— Best treatment for intracranial arterial stenosis ? 50 years of uncertainty. The WASID investigators. *Neurology*, 2000, **55**, 465-466.
13. Lip GY, Hart RG, Conway DS.— Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ*, 2002, **371**, 1022-1025.
14. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al.— Anti-coagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology*, 2002, **59**, 13-22.
15. Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al.— Anti-coagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Stroke*, 2002, **33**, 1934-1942.
16. McGaw D, Harper R.— Patent foramen ovale and cryptogenic cerebral infarction. *Intern Med J*, 2001, **31**, 42-47.
17. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al.— Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1740-1746.
18. Schievink WI.— Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 898-906.
19. Levine JS, Branch DW, Rauch J.— The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 752-763.
20. Khamashita MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al.— The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 993-997.
21. Jennekens FG, Kater L.— The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* (Oxford), 2002, **41**, 605-618.
22. Jennekens FG, Kater L.— The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* (Oxford), 2002, **41**, 619-630.
23. Mangoni AA, Jackson SH.— Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*, 2002, **112**, 556-565.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Hans, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, G.Hans@ulg.ac.be