

# **Recommandations 2008 pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux et des Accidents Ischémiques Transitoires**

## **Comité Exécutif de « l'European Stroke Organization » (ESO) et Comité de Rédaction de l'ESO.**

Peter A. Ringleb, Heidelberg, Allemagne; Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, Royaume-Uni; Philip Bath, Nottingham, Royaume-Uni; Michael Brainin, Krems, Autriche; Valeria Caso, Perugia, Italie; Álvaro Cervera, Barcelona, Espagne; Angel Chamorro, Barcelone, Espagne; Charlotte Cordonnier, Lille, France; László Csiba, Debrecen, Hongrie; Antoni Davalos, Barcelone, Espagne; Hans-Christoph Diener, Essen, Allemagne; José Ferro, Lisbonne, Portugal; Werner Hacke, Heidelberg, Allemagne; Michael Hennerici, Mannheim, Allemagne; Markku Kaste, Helsinki, Finlande; Peter Langhorne, Glasgow, Royaume-Uni; Kennedy Lees, Glasgow, Royaume-Uni; Didier Leys, Lille, France; Jan Lodder, Maastricht, Pays-Bas; Hugh S. Markus, Londres, Royaume-Uni; Jean-Louis Mas, Paris, France; Heinrich P. Mattle, Berne, Suisse; Keith Muir, Glasgow, Royaume-Uni; Bo Norrving, Lund, Suède; Victor Obach, Barcelone, Espagne; Stefano Paolucci, Rome, Italie; E. Bernd Ringelstein, Münster, Allemagne; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Allemagne; Peter D. Schellinger, Erlangen, Allemagne; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlande; Veronika Skvortsova, Moscow, Russie; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suède; Lars Thomassen, Bergen, Norvège; Danilo Toni, Rome, Italie; Rüdiger von Kummer, Dresden, Allemagne; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suède; Marion F. Walker, Nottingham, Allemagne; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Allemagne

**Adresse de Correspondance**

Werner Hacke MD PhD

Department of Neurology

Im Neuenheimer Feld 400

69120 Heidelberg Germany

**Mots-clés:**

Guidelines, Stroke, Prevention, Education, Stroke Unit, Imaging, Acute Treatment, Rehabilitation

---

## Glossaire

---

ACM	artère cérébrale moyenne
ACS	angioplastie carotidienne-stenting
ADC	coefficient apparent de diffusion ( <i>apparent diffusion coefficient</i> )
AIT	accident ischémique transitoire
ARM	angiographie par imagerie par résonance magnétique
ASIA	anévrisme du septum inter-auriculaire
AVC	accident vasculaire cérébral
AVQ	activités de la vie quotidienne
BMI	index de masse corporelle ( <i>body mass index</i> )
BPCO	broncho-pneumonie chronique obstructive
CT	computed tomography
CTA	angiographie par scanner cérébral ( <i>computed tomography angiography</i> )
CV	cardio-vasculaire
DTC	Doppler transcrânien
DWI	diffusion-weighted imaging
EAC	endarterectomie de la carotide
EEG	électro-encéphalogramme
EFNS	Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie ( <i>European Federation of Neurological Societies</i> )
EMA	agence européenne du médicament ( <i>European Medicines Agency</i> )
EP	embolie pulmonaire
ESO	European Stroke Organisation
ETO	échocardiographie transoesophagienne
ETT	échocardiographie transthoracique
EUSI	European Stroke Initiative
FA	fibrillation auriculaire
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FOP	foramen ovale perméable
BPC	bonne pratique clinique ( <i>good clinical practice</i> )
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HIC	hémorragie intracérébrale
HNF	héparine non fractionnée
HTA	hypertension artérielle
HVG	hypertrophie ventriculaire gauche
IA	intra-artériel
IC	intervalle de confiance
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion (de l'angiotensine)
INR	international normalized ratio
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISRS	inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IV	intra-veineux
LDL	lipoprotéines de basse densité ( <i>low density lipoproteins</i> )
mRS	échelle modifiée de Rankin ( <i>modified Rankin scale</i> )
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NG	naso-gastrique
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	nombre de patients nécessaires pour traiter ( <i>number needed to treat</i> )
PIC	pression intracrânienne

---

pUK	pro-urokinase
RA	risque absolu
RR	risque relatif
rtPA	activateur recombinant du plaminogène tissulaire
SAMU	service d'aide médicale urgente
SAOS	syndrome obstructif d'apnées du sommeil
SC	sous-cutané
SMUR	service mobile d'urgence et de réanimation
TO	traitement d'orthophonie
TVP	thrombose veineuse profonde
UNV	unité de neurologie vasculaire
VIH	virus d'immunodéficience humaine
VS	vitesse de sédimentation

---

## **Préambule**

Cet article correspond à l'actualisation des Recommandations pour la Prise en Charge des Infarctus Cérébraux, établies par « l'European Stroke Initiative » (EUSI), qui furent publiées pour la première fois dans ce journal en 2000 [1, 2], puis traduites ultérieurement en plusieurs langues, dont l'espagnol, le portugais, l'italien, l'allemand, le grec, le turc, le lituanien, le polonais, le russe et le mandarin. La première actualisation de ces recommandations fut publiée en 2003 [2]. En 2006, l'EUSI décida qu'un groupe plus conséquent d'auteurs doit préparer la prochaine réactualisation. Concomitamment, une nouvelle organisation européenne de neurologie vasculaire, « l'European Stroke Organisation » (ESO), fut créée et prit en charge la responsabilité de réactualiser les recommandations. En conséquence, les nouvelles recommandations ont donc été élaborées par les membres de l'ancien comité de rédaction de l'EUSI et par ceux de l'ESO (voir liste des auteurs en annexe). Les membres du Comité de Rédaction se sont réunis, en décembre 2007, à Heidelberg en Allemagne, durant trois jours, pour finaliser ces nouvelles recommandations. Les membres du Comité de Rédaction furent répartis en six groupes couvrant plusieurs chapitres. Chaque groupe était co-présidé par deux membres, et pouvait comprendre jusqu'à cinq experts supplémentaires. Afin d'éviter des biais ou des conflits d'intérêt, aucun participant ne pouvait avoir eu une implication majeure dans des essais cliniques ou dans des études relatives au sujet de leur groupe respectif. Par ailleurs, une liste détaillée de l'ensemble des conflits d'intérêt a été communiqué à l'éditeur du journal, et est jointe à la forme électronique de cet article. Toutefois, étant donné le nombre important d'auteurs, cette liste n'est pas jointe à la version manuscrite de l'article.

Ces recommandations couvrent à la fois l'infarctus cérébral et les accidents ischémiques transitoires (AIT), lesquels sont dorénavant considérés comme une entité individuelle à part entière. Lorsque les recommandations pour l'infarctus cérébral diffèrent de celles de l'AIT, les différences seront explicitement précisées dans le texte; dans tous les autres cas, les recommandations restent valables pour les deux entités. Les recommandations, concernant l'hémorragie intracérébrale (HIC) [3] et l'hémorragie méningée, existent déjà ou sont en train d'être rédigées. Les

niveaux de preuves et les niveaux de recommandations utilisées sont définis selon les critères de la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie (*European Federation of Neurological Societies* [EFNS]) (Tableau 1 et Tableau 2). Le document couvre les chapitres concernant le transport du patient depuis son domicile, la prise en charge en salle d'urgence, la prévention primaire, la prévention secondaire, la prise en charge générale de l'AVC, les traitements spécifiques y compris la prise en charge aiguë, la prise en charge des complications et la rééducation.

Les éventuels changements de recommandations, devant survenir éventuellement ultérieurement suite à la publication de nouvelles données probantes, seront continuellement incorporés dans la version « online », disponible sur le site internet de l'ESO ([www.eso-stroke.org](http://www.eso-stroke.org)). Dès lors, nous conseillons au lecteur de consulter la version « online » des recommandations lorsqu'il souhaite prendre des décisions thérapeutiques importantes.

## Introduction

L'AVC est une des causes principales de morbidité et de mortalité dans le monde [4]. De nombreuses différences, d'incidence, de prévalence et de mortalité, ont été notées entre l'Europe de l'Est et l'Europe de l'Ouest. Ceci a été attribué à des différences concernant les facteurs de risque. La prévalence de l'HTA et des autres facteurs de risque étant plus élevée en Europe de l'Est, on y retrouve des AVC plus sévères [5]. Des différences régionales significatives ont également été notées au sein de l'Europe de l'Ouest. L'AVC est la cause la plus importante de morbidité et de handicap à long-terme en Europe, en outre, les changements démographiques à venir provoqueront une augmentation à la fois de son incidence et de sa prévalence. L'AVC est également la deuxième cause la plus fréquente de démence, la cause principale d'épilepsie du sujet âgé, et une cause fréquente de dépression [6, 7].

De nombreuses recommandations dans la prise en charge des AVC, ou dans certains aspects spécifiques de cette prise en charge, ont été publiées au cours des dix dernières années [2, 8-18]. Plus récemment, la forme actualisée de la « Déclaration d'Helsingborg » s'est focalisée sur les standards de la prise en charge de l'AVC et sur les besoins spécifiques de la recherche en Europe dans ce domaine [19]. Prochainement, l'Organisation Mondiale de Neurologie Vasculaire (*World Stroke Organisation*), soutenue par l'ESO et d'autres sociétés régionales et nationales de Neurologie Vasculaire, s'attèlera à harmoniser les différentes recommandations en vigueur sur la prise en charge de l'AVC.

## Programmes d'information destinés au grand public, et éducation.

### **Recommandations**

- La mise en place de programmes éducationnels, visant à améliorer la reconnaissance d'un AVC, au sein de la population générale, est recommandée. **(Catégorie II, Niveau B)**
- La mise en place de programmes de formation, visant à améliorer les connaissances des professionnels de santé (personnel paramédical et urgentistes), est recommandée. **(Catégorie II, Niveau B)**

Le concept « *time is brain* » sous-entend que la prise en charge de l'AVC doit être considérée comme une urgence. Dès lors, minimiser les délais doit être l'objectif principal de la période pré hospitalière de prise en charge de l'AVC aigu. Ceci a des implications de grande envergure, en terme d'aptitude à savoir reconnaître un AVC, par le patient lui-même, ses proches ou des tiers, mais aussi dans le type du premier contact médical et dans les moyens de transport vers l'hôpital.

Les délais de prise en charge d'un AVC aigu ont été identifiées à plusieurs niveaux [20]:

- au niveau de la population, suite à l'incapacité d'identifier les symptômes d'un AVC et à l'impossibilité de pouvoir contacter les services de secours
- au niveau des services d'urgence et des urgentistes, suite à l'incapacité à rendre prioritaire la prise en charge des patients victimes d'AVC
- au niveau hospitalier, suite aux délais de disponibilité des services de neuroradiologie et suite à une prise en charge intra hospitalière inefficace.

Une proportion importante de ce temps est perdu en-dehors de l'hôpital [21]. Ce qui explique 82% des problèmes de délai observés au sein d'une population de patients victimes d'AVC et admis dans un hôpital universitaire portugais [22]. Les études, qui ont identifié les facteurs démographiques, sociaux, culturels, comportementaux et cliniques associés à un allongement de cette période pré hospitalière, peuvent servir de base pour déterminer des cibles à viser par des campagnes d'éducation [23, 24].



L'intervalle de temps, entre le début des symptômes et le premier appel des secours médicaux, constitue la majeure partie du délai pré hospitalier [25-28]. Les raisons principales, expliquant ce délai, s'expliquent par un manque de reconnaissance des symptômes de l'AVC ainsi que de sa gravité. Elles s'expliquent aussi par un certain déni de la maladie et un espoir que les symptômes régressent spontanément. Ceci suggère le fait qu'éduquer la population à reconnaître les symptômes d'un AVC, mais aussi changer l'attitude des gens face à un AVC aigu, pourrait réduire le délai existant entre le début de l'AVC et l'alerte des secours (centre 15 en France).

Le recours à l'aide médicale est rarement entrepris par le patient lui-même: dans la plupart des cas, le contact médical est pris par un membre de la famille [28-30]. Dès lors, les initiatives d'information et d'éducation doivent être à la fois dirigées vers les personnes présentant un risque important d'AVC, mais également vers leurs proches.

L'identification d'un AVC dépend de facteurs démographiques et socioculturels, mais aussi des connaissances médicales personnelles. La connaissance des signes d'alerte d'un AVC varie considérablement. Elle dépend du type de symptômes en tant que tel, mais aussi de la manière dont les questions sur ces symptômes sont posées (question simple ou questions à choix multiples [31, 32]).

Alors que la plupart des gens s'accordent à dire que l'AVC est une urgence médicale, et que le cas échéant ils chercheraient à obtenir une assistance médicale immédiatement, en pratique, seulement 50% des personnes concernées préviennent le centre 15. Dans bon nombre de cas, le premier contact est établi avec un membre de la famille ou avec le médecin traitant; certaines études avancent une proportion comprise entre 45 et 48% de patients référés via leur médecin traitant [29, 33-36].

La plupart des études ont démontré que seulement 33 à 50% des patients reconnaissent leurs propres symptômes comme ceux d'un AVC. Il existe des différences considérables entre les connaissances théoriques de l'AVC et les réactions adoptées en cas de survenue d'un AVC aigu. Certaines études ont montré que les patients, qui présentent une meilleure connaissance des symptômes d'un AVC, n'arrivent pas toujours plus rapidement à l'hôpital.

Les sources d'information sur l'AVC les plus couramment utilisées sont les médias [37-39], ainsi que les proches et les amis qui possèdent des connaissances sur les AVC: très peu d'informations découlent d'informations obtenues via les médecins traitants ou des livres [40-44]. Ces sources d'informations varient suivant l'âge des patients: les patients âgés obtiennent généralement plus d'informations via les campagnes d'information publique ou via leur médecin traitant, tandis que les patients plus jeunes sont plutôt informés par la télévision [38-40].

Des études interventionnelles ont été réalisées pour mesurer l'effet de l'éducation sur l'identification d'un AVC, au sein de la population générale. Huit études non randomisées ont mesuré l'impact des mesures éducationnelles sur le délai pré hospitalier ou sur le recours à la thrombolyse [45-52]. Dans six études, l'intervention étudiée était un programme éducationnel destiné à la fois au public, mais aussi aux professionnels de la santé, tandis que dans deux autres études, le programme éducationnel était seulement orienté vers la population générale. Un seul projet, le « *TLL – Temple Foundation Stroke Project* », a entrepris une étude contrôlée avec un groupe contrôle, n'ayant pas bénéficié d'intervention éducationnelle [50, 51]. Toutes les études comportaient un design « pre-post ». Le recours à la thrombolyse fut augmenté, après la mise en place des programmes éducationnels, dans le groupe d'intervention de l'étude *TLL*, mais seulement 6 mois après la fin de l'intervention [51]. Cet élément suggère le fait que l'éducation de la population doit être maintenue en permanence afin de maintenir l'aptitude de la population générale à reconnaître un AVC.

L'éducation doit également être destinée aux professionnels des services mobiles de secours ainsi qu'au personnel des urgences, afin d'améliorer la capacité à identifier un AVC et ainsi accélérer le transfert des patients vers l'hôpital [53]. L'éducation des professionnels des services mobiles de secours améliore leurs connaissances sur l'AVC, l'évaluation clinique et la communication entre les différents intervenants, et diminue par ailleurs le délai pré hospitalier de prise en charge [54].

Il a été démontré que l'enseignement des étudiants en médecine sur les connaissances de base concernant l'AVC, durant leur première année d'étude, est associé à un taux important de mémorisation à long-terme de ces informations [55].

La valeur de l'enseignement post-gradué (ou formation continue) est universellement reconnue, cependant ces programmes de formation, destinés aux spécialistes de neurologie vasculaire, restent assez hétérogènes au sein de l'Europe. Afin de d'éviter cette hétérogénéité et aussi afin d'augmenter le nombre de spécialistes de neurologie vasculaire compétents dans la prise en charge des AVC, certains pays (comme la France et le Royaume-Uni) ont développé et implémenté une formation officielle nationale. En revanche, d'autres pays se fondent simplement sur la formation comprise dans le cursus de la formation générale de la spécialité. Dans un but d'harmoniser cet enseignement, un programme de Masters Européen en Neurologie Vasculaire (*European Masters' Programme for Stroke Medicine* <http://www.donau-uni.ac.at/en/studium/strokemedicine/index.php>), ainsi que des Universités d'été de Neurologie Vasculaire (*Stroke Summer Schools*; <http://www.eso-stroke.org>), ont été créés.

## Transfert et transport du patient

### **Recommandations**

- Un contact immédiat du centre 15 et un dispatching prioritaire par la centrale téléphonique du centre 15 sont recommandés **(Catégorie II, Niveau B)**
- Un transport prioritaire ainsi qu'un contact préalable avec l'hôpital de destination (*extra- et intra-muros*) sont recommandés **(Catégorie III, Niveau B)**
- Il est recommandé de transporter, sans délai, les patients suspects de présenter un AVC, vers le centre médical le plus proche disposant d'une unité neurovasculaire (UNV), apte à prodiguer des traitements ultra-précoces **(Catégorie III, Niveau B)**
- Il est recommandé que les dispatchers téléphoniques, ainsi que le personnel d'ambulance, soient aptes à reconnaître facilement un AVC, en utilisant des échelles d'évaluation simples, telles que le test de « *Face – Arm – Speech Test* [FAST] » (test visage – bras – parole) **(Catégorie IV, /BPC)**
- Un tri immédiat en salle d'urgences, une évaluation clinique, biologique et radiologique, ainsi qu'une décision thérapeutique avec administration des traitements appropriés, au niveau de l'hôpital accueillant le malade, sont

recommandés (**Catégorie III, Niveau B**)

- Il est recommandé d'envisager des transferts par hélicoptère dans les régions isolées ou rurales, afin d'accélérer l'accès aux traitements (**Catégorie III, Niveau C**)
- Il est recommandé d'envisager l'utilisation de la télémédecine dans les régions isolées ou rurales, afin d'améliorer l'accès aux traitements (**Catégorie II, Niveau B**)
- Il est recommandé d'adresser, sans délai, les patients victimes d'un AIT, vers une « clinique de l'AIT » ou vers un centre médical disposant d'une UNV, apte à fournir une évaluation adéquate et un traitement immédiat (**Catégorie III, Niveau B**)

Une prise en charge fructueuse du patient présentant un AVC aigu implique que, tant le public que les professionnels de santé [56] reconnaissent que l'AVC est une urgence, comme le sont l'infarctus du myocarde et les traumatismes. Cependant, en pratique, la majorité des patients victimes d'un infarctus cérébral ne bénéficient pas d'un traitement par l'activateur recombinant du plasminogène tissulaire (*recombinant tissue plasminogen activator* [rtPA]) car ils ne sont pas admis assez rapidement à l'hôpital [22, 36, 57, 58]. La prise en charge aiguë du patient victime d'un AVC se résume en quatre étapes:

- Reconnaissance rapide et réaction judicieuse aux signes d'AVC et d'AIT
- Contact immédiat du centre 15 et dispatching prioritaire
- Transport prioritaire et contact préalable de l'hôpital de destination
- Tri immédiat du malade en salle d'urgence, évaluations clinique, biologique et radiologique, diagnostic précis, et administration des traitements appropriés dans l'hôpital de destination

Dès que des symptômes d'AVC sont suspectés par les patients, ceux-ci ou leurs proches doivent appeler le centre 15. Les dispatchers téléphoniques doivent disposer d'un algorithme électronique bien validé, leur permettant de poser les questions appropriées afin de diagnostiquer un AVC, pendant le contact

---

téléphonique [33, 59]. Les dispatchers téléphoniques des services de secours ainsi que les pompiers et les ambulanciers doivent être capables de diagnostiquer un AVC, en utilisant des échelles simples comme le test de FAST [60]. Ils doivent également être aptes à identifier et fournir une assistance appropriée aux patients qui nécessitent une prise en charge urgente, suite aux complications précoces ou aux pathologies associées à l'AVC, tels qu'un trouble de la vigilance, des crises d'épilepsie, des épisodes de vomissements ou une instabilité hémodynamique.

Les patients suspects d'être victimes d'un AVC doivent être transportés, sans délai, vers le centre hospitalier le plus proche, disposant d'une UNV apte à proposer un traitement ultra-précoce. Les patients dont les symptômes sont présents depuis moins de 3 heures doivent bénéficier d'une évaluation et d'un transport prioritaires [20]. Dans chaque région un réseau d'UNV, ou bien lorsque aucune UNV n'existe, un réseau de centre médicaux capables de proposer une prise en charge organisée d'un AVC aigu, doivent être implémentés et doivent se faire connaître de la population générale, des professionnels de santé et des services de transport d'urgence [61, 62].

Si un médecin reçoit un appel téléphonique ou voit un patient en consultation avec des signes suspects d'AVC aigus, il ou elle doit recommander voire organiser le transport du malade, de préférence via le centre 15, afin d'acheminer le patient vers l'hôpital le plus proche disposant d'une UNV apte à fournir une prise en charge adaptée aux AVC aigus ainsi qu'un traitement ultra-précoce. Les ambulanciers doivent informer l'UNV et décrire l'état clinique du patient déjà à l'avance. Les proches du malade qui sont capables de décrire le moment de l'apparition des symptômes et, ou, les antécédents médicaux du patient, doivent l'accompagner.

Peu d'études interventionnelles ont examiné l'impact de la diminution du délai, entre le début des symptômes et l'arrivée à l'hôpital, et l'accès pour une plus large proportion de patients au traitement ultra-précoce. La plupart des études ont utilisé un modèle de « pre-post » intervention, où on ne retrouve aucune étude randomisée, ni aucune analyse « en aveugle » de l'effet de l'intervention ou de l'évaluation du pronostic, et en outre, ces études manquent de groupes de contrôle valables [23, 53]. Les types d'interventions comprennent les programmes d'éducation et de

formation, les transferts en hélicoptère, la télé-médecine, ainsi que la réorganisation des protocoles des phases, pré hospitalière et intra hospitalière de la prise en charge des patients présentant un AVC aigu.

L'admission directe aux urgences, via une ambulance classique ou via le SMUR, est la méthode la plus rapide pour transférer les malades [28, 53, 63-65]. Le transport par hélicoptère peut réduire le temps entre le moment où les malades sont transférés vers l'hôpital et le moment où ils y arrivent [66, 67], il peut également ainsi permettre aux patients vivant dans des régions isolées ou rurales d'accéder au traitement thrombolytique [68]. Dans les régions mixtes, rurales et urbaines, les distances aériennes et terrestres peuvent être comparées en utilisant des échelles simples [69]. Aucune étude n'a spécifiquement comparé les transports aériens et terrestres pour les patients victimes d'AVC. Dans une étude, essentiellement composée de patients victimes de traumatismes, il a été démontré que les ambulances, utilisant les moyens terrestres, arrivaient plus rapidement pour les distances inférieures à 10 miles ( $\cong 16$  km) à l'hôpital; par ailleurs, malgré le fait que le délai de transport est raccourci par voie aérienne, cette voie était seulement plus rapide pour les distances supérieures à 45 miles ( $\cong 72$  km) [70]. Une étude économique a démontré que le transfert par hélicoptère des patients, victimes d'un possible AVC aigu et éventuellement éligibles pour une thrombolyse, était économiquement rentable [71].

Les systèmes de télé-médecine; basée sur un système de vidéoconférence interactive permettant de proposer des soins de santé ou une assistance au personnel médical des centres hospitaliers isolés; sont un moyen faisable, validé et fiable permettant de faciliter l'accès à la thrombolyse, pour les patients éloignés de l'hôpital de référence, et ne pouvant pas bénéficier d'un transport aérien ou terrestre. L'efficacité du traitement, le taux de complications, ainsi que le pronostic à court et long terme des patients traités par rtPA, sont similaires après une consultation par télé-médecine, dans les hôpitaux non-universitaires, à ceux traités dans les centres universitaires [72-81].

L'activation d'un système d'alerte «AVC», permettant l'appel immédiat d'un neurologue d'une UNV et de transférer en priorité le patient vers ce service, est un système efficace, et ce en majorant le pourcentage de patient traités par

---

thrombolyse, et aussi en raccourcissant les délais pré-hospitaliers [82, 83].

De récentes études de population ainsi que des études de séries hospitalières ont démontré qu'il existait un risque élevé de présenter un AVC immédiatement après un AIT [6, 84]. Des études observationnelles ont démontré qu'une évaluation urgente dans une « clinique de l'AIT » et la mise en route immédiate d'un traitement réduit le risque d'AVC après la survenue d'un AIT [85, 86]. Ceci souligne la nécessité de faire admettre de manière urgente les patients victimes d'un AIT afin de leur faire bénéficier d'une évaluation appropriée et d'instaurer un traitement immédiat.

## Prise en charge en salle d'urgence

### **Recommandations**

- La mise en place, de filières et de systèmes assurant la prise en charge pré hospitalière et intra hospitalière, de patients présentant un AVC aigu, est recommandée. **(Catégorie III, Niveau C)**
- La réalisation de tests complémentaires, rappelés dans le Tableau 3, est recommandée. **(Catégorie IV, BPC)**

Les délais intra hospitaliers peuvent représenter jusqu'à 16% du temps total perdu entre le début des symptômes de l'AVC et la réalisation du scanner (CT) [22]. Les causes de délai intra hospitalier sont:

- une inaptitude à identifier l'AVC comme une urgence
- un transport intra hospitalier inefficace
- une évaluation médicale retardée
- un retard dans l'acquisition de l'imagerie
- une incertitude quant à l'indication de la thrombolyse [20, 21, 24].

Les filières de prise en charge de l'AVC pourraient éventuellement permettre aux soins hospitaliers d'être organisés de manière plus efficace, et ce malgré le fait qu'une méta-analyse [87] n'ait pas pu soutenir leur implémentation en pratique

courante. De telles filières pourraient réduire les délais entre l'admission et la prise en charge dans le service médical, entre l'admission et l'accès à l'imagerie [88, 89], entre l'admission et l'administration du traitement [89] et, lorsque c'est justifié, entre l'admission et la réalisation de l'artériographie.

Les filières de prise en charge aiguë doivent intégrer le centre 15, le service des urgences et les spécialistes de neurologie vasculaire. La communication et la collaboration entre le centre 15, le service des urgences, les radiologues, les laboratoires et les neurologues sont importantes afin d'administrer rapidement le traitement [90-92]. L'intégration du centre 15 et du service des urgences dans ces filières augmente le nombre de thrombolyse réalisées [93]. Les hôpitaux, où les patients ne sont pas directement admis dans une UNV, doivent mettre en place un système permettant aux urgentistes de prévenir l'équipe des neurologues vasculaires le plus rapidement possible. L'information de manière systématique, des urgentistes ou des neurologues vasculaires, durant le transport du patient, est associée à une réduction des délais intra hospitaliers [82, 94-96], une augmentation de l'utilisation de la thrombolyse [93, 94], une diminution de la durée d'hospitalisation [96] et une diminution de la mortalité intra-hospitalière [93].

Une échelle permettant d'identifier un AVC, avec haut un niveau de précision diagnostique, est nécessaire afin d'assurer un tri rapide lors de l'admission [97]; les pathologies mimant un AVC, comme la migraine et l'épilepsie peuvent constituer un problème [98, 99]. Les échelles d'identification d'AVC telles que le test de FAST et celui de ROSIER (*Recognition of Stroke in the Emergency Room* – Identification de l'AVC en Salle d'Urgences) peuvent aider le personnel des urgences à reconnaître correctement un AVC [60, 98, 100].

Le neurologue, voire le neurologue spécialisé en neurologie vasculaire, doit être impliqué dans la prise en charge aiguë des patients, et doit être disponible aux urgences [99]. Deux études américaines ont comparé la prise en charge des patients victimes d'AVC par des neurologues et par des médecins non neurologues. Elles ont démontré que les neurologues demandent plus souvent des examens plus approfondis et plus coûteux, mais aussi que leurs patients présentent des taux de mortalité intra hospitalière, et à 3 mois, plus bas, et enfin que les patients sont moins



souvent dépendants lors de leur sortie de l'hôpital [101, 102]. Cependant, ceci pourrait être faux pour d'autres pays, comme le Royaume-Uni, où la plupart des neurologues vasculaires ne sont pas des neurologues, mais sont néanmoins très qualifiés dans la prise en charge des AIT et des infarctus cérébraux

Une réorganisation de la filière intra hospitalière des patients présentant un AVC peut permettre d'éviter qu'ils ne restent trop longtemps à un endroit, et dès lors qu'il ne subit pas de transports intra hospitaliers inutiles. Les salles d'imagerie cérébrale doivent se situer dans, ou à proximité, de l'UNV ou de la salle d'urgences. Les patients victimes d'AVC doivent bénéficier d'un accès prioritaire à l'imagerie [90]. Les neuroradiologues doivent être contactés dès que possible [90]. Une étude finlandaise a démontré que les délais intra hospitaliers étaient considérablement diminués en rapprochant la salle du CT de la salle des urgences, et en implémentant un système d'alerte interne [95]. La thrombolyse doit être initiée dans la salle du scanner ou à proximité. Enfin, une salle d'artériographie doit être aisément accessible en cas de nécessité d'un traitement endovasculaire.

Des protocoles écrits pour la prise en charge d'un AVC aigu doivent être disponibles; il a été démontré que les centres utilisant de tels protocoles ont un taux de thrombolyse plus élevé [93]. L'implémentation d'un système de qualité continue peut aussi diminuer les délais intra hospitaliers [81, 103]. Les objectifs doivent être définis et mesurés pour chaque institution. Ils ont récemment été développés pour certains réseaux régionaux et nationaux. Enfin, comme condition minimum, les délais entre l'admission et l'imagerie et entre l'admission et l'instauration du traitement doivent être enregistrés et contrôlés.

Alors que seulement une minorité de patients victimes d'AVC présentent d'emblée une menace vitale, bon nombre d'entre eux présentent d'autres anomalies physiques significatives ou une comorbidité importante. Les symptômes et les signes qui peuvent prédire des complications ultérieures doivent être identifiés rapidement. Parmi ces symptômes et ces signes, on retrouve: les infarctus avec effet de masse, la présence d'une hémorragie, et les conditions médicales telles qu'une crise hypertensive, un infarctus myocardique concomitant, une pneumonie d'inhalation, ou une insuffisance cardiaque ou rénale. La sévérité de l'AVC doit être évaluée par un

évaluateur expérimenté dans l'utilisation de l'échelle du NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*; Echelle d'AVC de l'Institut National [US] de la Santé) [104].

L'examen clinique d'entrée doit comporter:

- une auscultation pulmonaire et une évaluation de la fonction respiratoire
- l'identification d'éventuels signes précoces de dysphagie, de préférence en utilisant des méthodes d'évaluation validées [105]
- l'identification d'une éventuelle cardiopathie associée
- la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque
- la mesure de la saturation artérielle en oxygène en utilisant une mesure d'oxymétrie pulsée par infrarouges, lorsqu'elle est disponible

En parallèle, des échantillons sanguins pour une analyse biochimique, de la glycémie, des tests de coagulation et d'hématologie doivent être prélevés, et une voie veineuse doit être laissée en place. L'anamnèse et l'examen clinique doivent être complétés par le recueil des antécédents médicaux en relevant aussi les facteurs de risque cardio-vasculaires, la nature du traitement à domicile, les situations qui pourraient prédisposer aux complications hémorragiques, et les signes pouvant mimer un AVC. Des antécédents d'usage de drogue(s) illicite(s), de prise de contraceptif oral, d'infection, de traumatisme ou de migraines, peuvent être des éléments importants à rechercher, en particuliers chez les sujets jeunes.

## Services et unités de neurologie vasculaire

### **Recommandations**

- Il est recommandé d'admettre tous les patients présentant un AVC dans des UNV **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé que les systèmes de santé s'assurent que les patients victimes d'un AVC aigu aient un plein accès aux dispositifs médicaux et chirurgicaux de haute technologie, lorsque cela est justifié **(Catégorie III, Niveau B)**

- Le développement de réseaux de santé, incluant le système de télémédecine, est recommandé afin d'élargir l'accès aux soins les plus spécialisés en neurologie vasculaire (**Catégorie II, Niveau B**)

### **Accès aux services de neurologie vasculaire**

Chaque patient victime d'un AVC aigu, nécessite une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, accessible depuis une UNV, et certains patients précis nécessiteront des interventions complémentaires de haute technologie. Les services de santé doivent établir une liste des infrastructures aptes à fournir ces interventions à l'ensemble des patients qui en ont besoin. La seule raison d'exclure des patients d'une UNV se rencontre lorsque leur état clinique ne justifie pas une prise en charge active. De récents consensus [11, 106] viennent de définir les rôles des UNV dites « primaires » et des UNV dites « spécialisées » (Tableau 4).

Les *UNV primaires* sont définies comme des centres comprenant tout le personnel, toute l'infrastructure, toute l'expertise et tous les programmes capables de fournir les moyens diagnostiques et thérapeutiques appropriés pour la plupart des patients présentant un AVC. Certains patients avec des pathologies rares, un AVC complexe, ou une pathologie systémique, peuvent parfois nécessiter des soins et une prise en charge très spécialisés qui ne sont pas disponibles dans ces UNV primaires.

Les *UNV « spécialisées »* sont définies comme des centres qui fournissent à la fois les moyens diagnostiques et thérapeutiques adéquats pour la plupart des patients présentant un AVC, mais aussi une prise en charge médico-chirurgicale de haute technologie (nouvelles méthodes diagnostiques et de rééducation, tests spécialisés, monitoring automatique de plusieurs paramètres physiologiques, radiologie interventionnelle, chirurgie vasculaire et neurochirurgie).

La création de réseaux de santé utilisant les systèmes de télémédecine est recommandée afin de faciliter l'accès aux options thérapeutiques non disponibles dans les hôpitaux les plus reculés. L'utilisation du rtPA via les systèmes de télémédecine est faisable et efficace [107]. Les réseaux de santé utilisant les systèmes de télémédecine permettent d'augmenter l'utilisation du rtPA [80, 108] et améliorent aussi la prise en charge des AVC ainsi que le pronostic clinique des

patients [80].

### **Prise en charge dans les UNV**

Une revue systématique et récente de la littérature a confirmé des réductions significatives de la mortalité (réduction absolue de 3%), du nombre de patients dépendant (augmentation de 5% du nombre de survivants indépendants) et du besoin d'institutionnalisation (réduction de 2%) des patients traités dans une UNV, en comparaison aux patients traités dans des unités conventionnelles. Tous les patients, indépendamment de leur sexe, de leur âge, de l'étiologie de leur AVC et de la sévérité de l'AVC, semblaient bénéficier des traitements prodigués dans les UNV [61, 109]. Ces résultats ont été confirmés par d'importantes études observationnelles en pratique courante [110-112]. Bien que la prise en charge dans une UNV soit plus coûteuse que dans un service de neurologie générale ou de médecine interne, elle réduit les coûts hospitaliers, une fois passée la période aiguë [113, 114], et est rentable au plan médico-économique [115-118].

Une UNV correspond à espace limité dans l'hôpital qui assure exclusivement ou presque exclusivement la prise en charge des patients victimes d'AVC, et qui est composé d'une équipe multidisciplinaire [61]. Ces différentes disciplines principales sont constituées par les médecins, les infirmières, les kinésithérapeutes, les ergothérapeutes, les orthophonistes ainsi que les assistantes sociales [119]. L'équipe multidisciplinaire doit travailler de manière coordonnée grâce à des réunions régulières dédiées à la prise en charge des patients. Des programmes réguliers de formation et d'enseignement doivent être organisés [119]. Les composants typiques de prise en charge dans les UNV retrouvés dans les différentes études sur les UNV étaient:

- Une évaluation médicale et diagnostique, comprenant l'imagerie cérébrale (CT, imagerie par résonance magnétique [IRM]), et évaluation rapide des besoins de soins infirmiers et thérapeutiques
- Une prise en charge précoce, consistant en une mobilisation précoce, une prévention des complications et un traitement de l'hypoxie, de l'hyperglycémie, de la fièvre et de la déshydratation

- Une rééducation continue, impliquant une équipe multidisciplinaire coordonnée, et une évaluation rapide des besoins à la sortie du service.

Tant les UNV primaires et spécialisées aiguës admettent les patients à la phase aiguë et les traitent durant plusieurs jours. Les UNV de rééducation admettent les patients après 1 à 2 semaines et continuent le traitement ainsi que la rééducation pendant plusieurs semaines si c'est nécessaire. La plupart des preuves établies jusqu'à présent sont tirées des études portant sur des UNV spécialisées et des UNV de rééducation [61, 120]. Les équipes mobile de neurologie vasculaire, qui proposent des prises en charge et des traitements dans d'autres services, n'influencent probablement pas significativement le pronostic et ne peuvent dès lors pas être recommandés [121]. De telles équipes ont classiquement été créées dans les hôpitaux ne disposant pas d'UNV.

L'UNV doit être d'une taille suffisamment importante que pour fournir une prise en charge multidisciplinaire spécialisée pendant la totalité de l'hospitalisation. Les petits hôpitaux peuvent y parvenir via une UNV spécialisée unique, mais les hôpitaux plus importants peuvent nécessiter des entités thérapeutiques séparant les unités de prise en charge aiguë des unités de rééducation.

## Diagnostic

### *Imagerie diagnostique*

#### **Recommandations**

- Il est recommandé de réaliser urgemment un CT cérébral (**Catégorie I**), ou une IRM (**Catégorie II**) en cas de suspicion d'AIT ou d'AVC (**Niveau A**)
- Si une IRM est réalisée, l'inclusion de séquence pondérées en diffusion (*diffusion weighted imaging* [DWI]) et de séquences T2\* pondérées en écho de gradient est recommandée (**Catégorie II, Niveau A**)
- En cas d'AIT, d'AVC mineur ou de récupération spontanée précoce, il est recommandé de réaliser immédiatement des examens complémentaires incluant une imagerie vasculaire urgente (échographie-Doppler, angio-scanner (CTA) ou angiographie par IRM (ARM) (**Catégorie I, Niveau A**)

L'imagerie du cerveau et de sa vascularisation est cruciale dans l'évaluation des AVC et des AIT. L'imagerie cérébrale permet de distinguer l'infarctus cérébral de l'HIC et des pathologies imitant un AVC, identifie aussi le type et souvent la cause de l'AVC; elle peut aussi aider à différencier les tissus endommagés irréversiblement des zones qui pourraient récupérer, et dès lors guider le traitement ainsi que prédire le pronostic. L'imagerie vasculaire peut identifier le site d'obstruction artérielle ainsi que sa cause, et aussi identifier les patients à haut risque de récurrence.

### **Principes de base**

Les patients présentant un AVC ont une priorité absolue sur les autres patients dans l'accès aux examens d'imagerie cérébrale, étant donné que le temps est crucial dans leur prise en charge. Chez ces patients avec une suspicion d'AIT ou d'AVC, un examen clinique général ainsi qu'un examen neurologique, suivis d'un examen d'imagerie cérébrale doivent être réalisés immédiatement après l'arrivée du patient à l'hôpital, de sorte que le traitement puisse être débuté rapidement. La prise en charge des AIT est également urgente, vu que 10% d'entre eux présentent un AVC dans les 48 heures. L'accès immédiat à l'imagerie est facilité par le contact pré-hospitalier et une bonne communication avec le service de radiologie: les UNV doivent travailler étroitement avec le service de radiologie afin d'utiliser au mieux leurs disponibilités.

Les examens d'imagerie diagnostique doivent être sensibles et spécifiques dans la détection des AVC, en particulier à la phase aiguë. Les examens doivent fournir des images fiables et ils doivent être techniquement réalisables à la phase aiguë des AVC. Une évaluation neurologique rapide et orientée est utile pour déterminer quelles techniques d'imagerie doivent être utilisées. Ces examens doivent tenir compte de l'état des patients [122]; par exemple, on sait que jusque 45% des patients présentant un AVC sévère ne peuvent pas bénéficier d'une IRM, suite à leur état physique et, ou, l'existence de contre-indications [123-125].

### **Imagerie des patients avec un AVC aigu**

Les patients admis dans les 3 heures après le début de leur AVC peuvent être des candidats à une thrombolyse [126]; le CT est généralement suffisant en vue d'une thrombolyse. Les patients qui arrivent plus tard, peuvent être d'éventuels candidats à

inclure dans des essais cliniques étudiant un allongement de la fenêtre thérapeutique de la thrombolyse, ou d'autres stratégies thérapeutiques expérimentales de reperfusion.

Le CT est largement disponible, fiable pour identifier les pathologies mimant un AVC, et distingue l'infarctus cérébral de l'HIC pendant les 5 à 7 premiers jours [127-129]. La réalisation immédiate du CT constitue la stratégie d'imagerie des AVC aigus la plus rentable économiquement [130], mais elle n'est pas sensible dans la détection des anciennes hémorragies. D'une manière générale, le CT est moins sensible que l'IRM, mais aussi moins spécifique dans la détection des modifications ischémiques précoces. Deux tiers des patients présentant un infarctus cérébral modéré à sévère ont des modifications ischémiques visibles au CT lors des toutes premières heures [131-135], mais seulement moins de 50% des patients avec un infarctus cérébral mineur présentent des modifications ischémiques significatives au CT, en particulier lors des toutes premières heures [136]. L'apprentissage de l'identification des modifications ischémiques précoces au CT [134, 137, 138], ainsi que l'utilisation de systèmes de notation [133], améliorent la capacité à détecter les modifications ischémiques précoces.

Les changements ischémiques précoces, d'un infarctus cérébral, détectés au CT comportent la diminution de la densité parenchymateuse, l'œdème tissulaire avec un effacement des sillons sous-arachnoïdiens, et l'hyperdensité artérielle, qui signe, avec une haute spécificité, la présence d'un thrombus intraluminal [139]. Le CT est hautement spécifique pour identifier précocement les atteintes ischémiques cérébrales [131, 140, 141]. La présence de signes ischémiques précoces au CT ne doit pas faire exclure ces patients à une éventuelle thrombolyse dans les 3 heures, bien que les patients, ayant des lésions ischémiques hypodenses dépassant en volume le tiers du territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM), pourraient répondre moins favorablement à la thrombolyse [126, 133, 134, 142, 143].

Certains centres préfèrent utiliser l'IRM comme examen de première intention dans la prise en charge des AVC aigus. L'IRM avec des séquences pondérées en diffusion (*diffusion weighted imaging* [DWI]) présente l'avantage d'être beaucoup plus sensible que le CT pour détecter les modifications ischémiques précoces. Cette très bonne sensibilité est particulièrement utile dans le diagnostic des infarctus de la

circulation postérieure, dans les infarctus lacunaires ou pour les petits infarctus corticaux. L'IRM peut également détecter de petites et d'anciennes hémorragies grâce aux séquences T2\* pondérées en écho de gradient [144]. Néanmoins, il arrive que la DWI soit négative malgré la présence d'un infarctus cérébral avéré [145].

Une restriction de la diffusion en DWI, mesurée grâce au coefficient apparent de diffusion (apparent diffusion coefficient [ADC]), n'est pas spécifique à 100% de la détection de lésions ischémiques cérébrales. Bien que les anomalies identifiées en DWI précèdent souvent l'infarcissement tissulaire, elles peuvent parfois disparaître, ce qui témoigne du fait que la DWI ne révèle pas uniquement des lésions tissulaires permanentes [146, 147]. Les zones ne présentant qu'une réduction modeste de l'ADC peuvent être endommagées définitivement; il n'y a en fait à ce jour aucune valeur seuil de l'ADC pour différencier un tissu mort d'un tissu encore viable [148, 149]. Les autres séquences d'IRM (T2, FLAIR et T1) sont moins sensibles pour détecter les modifications ischémiques précoces.

L'IRM est particulièrement importante en cas d'AVC aigu de présentation inhabituelle, sous types d'AVC, et d'étiologie rare, ou en cas de suspicion de pathologie mimant un AVC et non clairement identifiée au CT. Si une dissection artérielle est suspectée, une IRM du cou, avec des séquences pondérées T1 avec suppression du signal de la graisse, est requise afin de détecter un hématome intramural.

L'IRM est moins indiquée pour les patients agités ou pour ceux qui pourraient vomir et présenter une fausse déglutition. Si cela est nécessaire, une assistance de réanimation doit être maintenue pendant que le patient bénéficie de son imagerie cérébrale (en particulier ceux avec un AVC sévère) afin d'éviter une hypoxie favorisée par le décubitus imposé par l'examen d'imagerie [125]. Le risque de fausse déglutition est accru parmi les patients incapables de protéger leurs voies aériennes.

Les séquences de perfusion obtenues au CT, en IRM ou en angiographie, peuvent être réalisées chez certains patients avec un infarctus cérébral (par exemple en cas de fenêtre temporelle incertaine ou d'admission tardive). Ceci peut être fait dans le but de guider la décision de débiter ou non une thrombolyse, et ce bien qu'il n'existe pas de preuve formelle que les patients ayant des anomalies bien spécifiques de perfusion, soient de meilleurs ou de plus mauvais candidats à une thrombolyse [150-151].



---

153]. Certains patients bien définis ayant une occlusion intra-artérielle (IA) peuvent être des candidats à une thrombolyse IA, bien qu'il n'existe que très peu de preuves pour étayer cette attitude [154, 155]. Les patients, avec une obstruction combinée de l'artère carotide interne et de l'ACM ont moins de chance de récupérer après une thrombolyse IV, que les patients avec une obstruction limitée seulement à l'ACM [156]. Parmi les patients avec une occlusion de l'origine de l'ACM, la fréquence, de pathologie athéromateuse extra crânienne sévère et occlusive des axes carotidiens, est élevée [157, 158].

Le mismatch entre le volume de parenchyme cérébral en hypo perfusion critique (qui peut récupérer après reperfusion) et le volume du tissu infarci (qui ne récupèrera pas, même après une reperfusion) peut être mis en évidence, avec une fiabilité modérée, grâce aux séquences de diffusion et de perfusion en IRM [159], mais ne constitue pas encore une stratégie thérapeutique permettant de réaliser de manière efficace une thrombolyse dans les 9 heures [160]. Il existe des désaccords sur la meilleure méthode capable d'identifier les lésions cérébrales ischémiques irréversibles, et sur le moyen de définir une altération critique flux sanguin cérébral [150, 153, 161]. Définir des valeurs quantitatives pour les séquences de perfusion de l'IRM reste problématique [162], et il existe de nombreuses associations différentes entre les paramètres de perfusion et les pronostics cliniques et radiologiques [150]. La diminution du flux sanguin cérébral au CT est associée avec des dommages parenchymateux conséquents [151, 152], néanmoins la valeur thérapeutique du CT de perfusion n'a pas encore été établie. Bien qu'une expansion du volume de l'infarctus puisse se produire dans une grande proportion de patients avec un mismatch, près de 50% des patients sans mismatch peuvent également présenter un accroissement du volume de leur infarctus et dès lors pourraient aussi bénéficier d'une épargne du parenchyme cérébral en cas de traitement [153, 163]. Le mismatch « clinico-radiologique », c'est-à-dire, le mismatch entre l'extension de la lésion visualisée sur la DWI ou au CT et l'extension de la lésion supposée vu la sévérité du déficit neurologique, a donnée des résultats mixtes selon les études [164, 165]. Par conséquent, ni l'imagerie de perfusion obtenue au CT ou en IRM, ni le concept de mismatch ne peuvent être recommandés en routine pour guider les décisions thérapeutiques.

Jusqu'à 60% de microhémorragies sont détectées sur les séquences T2\* de l'IRM,

chez les patients présentant une HIC. Elles sont associées à l'âge, l'HTA, le diabète, la leucoaraïose, les infarctus lacunaires et l'angiopathie amyloïde [166]. L'incidence d'HIC symptomatiques, survenant après la thrombolyse d'un infarctus cérébral, n'est pas majorée chez les patients présentant des microbleeds, présents avant la thrombolyse, sur les séquences T2\* de l'IRM [167].

Les examens d'imagerie vasculaire doivent être réalisés rapidement afin de détecter les patients avec une sténose artérielle symptomatique et significative, et qui pourraient bénéficier d'une endartérectomie ou d'une angioplastie. Les examens non invasifs tels que l'échographie-Doppler couleur des vaisseaux extra crâniens et intracrâniens, mais aussi le CTA ou l'ARM avec injection de contraste sont dorénavant largement disponibles. Ces techniques sont relativement dénuées de risque, alors que l'angiographie IA conventionnelle présente un risque de 1 à 3% de causer un AVC chez les patients porteurs de lésions carotidiennes symptomatiques [168, 169]. L'angiographie digitale par soustraction peut parfois être requise dans certaines circonstances, par exemple lorsque les autres modalités sont non concluantes.

L'échographie par ultrasons des carotides, l'ARM et le CTA visualisent les sténoses carotidiennes. Des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses sur données individuelles indiquent que l'ARM avec injection de contraste est la technique d'imagerie non invasive la plus sensible et la plus spécifique dans l'évaluation des sténoses carotidiennes, suivie de très près par l'échographie-Doppler et le CTA, tandis que l'ARM sans injection de contraste paraît être la modalité la moins fiable [170, 171].

Certaines données suggèrent que les AIT vertébro-basilaires et les AVC mineurs présentent un important risque de récurrence d'infarctus cérébral [172]. La réalisation d'une échographie-Doppler des artères vertébrales extra crâniennes est utile, mais par contre le Doppler du système vertébro-basilaire intracrânien peut être mal interprété étant donné sa faible spécificité. De rares données suggèrent que l'ARM avec injection de contraste ainsi que le CTA constituent les meilleures techniques d'imagerie non invasive des artères vertébrales intracrâniennes et du tronc basilaire [173].

A la différence des autres modalités, l'échographie-Doppler est rapide, non invasive et peut être réalisée via des appareils mobiles ou portables. Cette technique est dès lors applicable aux patients incapables de collaborer à la réalisation d'une ARM ou d'un CTA [172]. Toutefois, les examens par Doppler seuls offrent souvent seulement des informations limitées, sont investigateur-dépendants et nécessitent des opérateurs expérimentés, tout en sachant par contre qu'ils permettent de répéter les évaluations au lit du malade.

Le Doppler Transcrânien (DTC) est utile pour le diagnostic des anomalies des grosses artères cérébrales de la base du crâne. Cependant, entre 7% et 20% des patients présentant un infarctus cérébral aigu, en particulier les sujets âgés et ceux appartenant à certains groupes ethniques, n'ont pas de fenêtre osseuse acoustique adéquate [174, 175]. Ce problème peut être considérablement réduit en utilisant des agents de contraste pour ces examens par ultrasons, qui permettent également une étude de la perfusion à la phase aiguë [176-178] et un monitoring continu de la réponse hémodynamique cérébrale [179]. La combinaison de l'échographie-Doppler et de l'ARM fournit des résultats équivalents à l'angiographie digitale par soustraction [180]. La réactivité cérébrale et l'autorégulation cérébrales sont altérées chez les patients avec une athéromatose des artères extracérébrales (en particulier en cas de sténose carotidienne et d'occlusion) ainsi que chez les patients avec un réseau de collatérales suppléantes insuffisant, lesquels sont à risque accru d'infarctus cérébral récidivant [181, 182]. Le DTC est la seule technique qui peut déceler des embols circulants intracrâniens [183], ceux-ci étant particulièrement fréquents chez les patients avec une maladie des grosses artères. Chez les patients avec des sténoses carotidiennes symptomatiques, ces embols circulants représentent un important facteur prédictif de récurrence précoce d'infarctus cérébral et d'AIT [184], ils sont aussi utilisés comme marqueur d'évaluation de l'efficacité des anti-plaquettaires [185]. La détection de microbulles par DTC peut être utilisée pour identifier un shunt droit-gauche, qui résulte le plus souvent de la présence d'un foramen ovale perméable (FOP) [186].

**Imagerie des patients avec un AIT, un infarctus cérébral mineur sans répercussion fonctionnelle et un infarctus cérébral avec récupération spontanée**

Les patients présentant un AIT sont à haut risque de présenter une récurrence d'infarctus cérébral précoce (jusqu'à 10% dans les 48 premières heures) [187]. Ils nécessitent donc un diagnostic urgent afin de; traiter les anomalies générales associées, modifier activement les facteurs de risque, et identifier les causes spécifiques traitables, en particulier les sténoses artérielles et les autres sources emboliques. L'imagerie vasculaire est une priorité pour ces patients avec un AIT ou un infarctus cérébral mineur, nettement plus en tout cas que pour les patients avec un infarctus cérébral sévère, pour lesquels un traitement chirurgical n'apportera aucun bénéfice à court-terme. Un traitement préventif immédiat réduit le risque d'AVC, de morbidité et de mortalité [86, 188]. Des échelles très simples peuvent être utilisées pour identifier les patients à haut risque [187]. Les patients, avec un AVC mineur sans répercussion fonctionnelle et les patients présentant une récupération clinique rapide et spontanée, sont également à haut risque de récurrence d'AVC [58].

Les patients avec diverses pathologies neurologiques peuvent présenter des déficits neurologiques non différenciables d'un AIT. Le CT détecte de manière fiable certaines de ces pathologies (comme les HIC, les hématomes sous-duraux, les tumeurs, etc.), néanmoins d'autres pathologies (comme la sclérose en plaques, les encéphalites, les lésions d'hypoxie cérébrale, etc.) sont plus facilement identifiées en IRM, tandis que d'autres (comme les troubles métaboliques) ne sont pas du tout identifiables à l'imagerie. L'HIC est une cause rare d'AIT.

Entre 20 à 50% des patients avec un AIT peuvent avoir des lésions ischémiques aiguës en DWI [145, 189, 190]. Ces patients présentent un risque accru de récurrence précoce d'infarctus cérébral avec une répercussion fonctionnelle [190]. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve que la DWI permet de mieux prédire un infarctus cérébral que les scores d'évaluation clinique [191]. Le risque d'infarctus cérébral avec répercussion fonctionnelle est également accru chez les patients présentant un infarctus cérébral et ayant des signes d'infarctus au CT [192].

La capacité de la DWI, à pouvoir identifier de toutes petites lésions ischémiques, est particulièrement utile chez les patients admis tardivement ou chez ceux avec un infarctus modéré sans répercussion fonctionnelle, chez qui le diagnostic peut être difficile à établir rien que sur l'examen clinique [135]. Les séquences T2\* en IRM représentent la seule méthode fiable capable d'identifier des hémorragies après la

phase aiguë, lorsque aucune trace de sang n'a été détectée au CT [144].

### **Autres tests diagnostics**

#### **Recommandations**

- Il est recommandé de réaliser un examen clinique précoce, comprenant une mesure des paramètres physiologiques, et de réaliser les tests sanguins usuels, chez les patients avec un AVC aigu ou un AIT (**Catégorie I, Niveau A**)
- Pour tous les patients présentant un AVC ou un AIT, il est recommandé de suivre une liste de tests sanguins bien définie (Tableau 3, tableau 5)
- Il est recommandé que tous les patients avec un infarctus cérébral aigu ou un AIT bénéficient d'un ECG à 12 dérivations. En outre, un monitoring continu de l'ECG est recommandé pour tous les infarctus cérébraux et les AIT (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé que les patients avec un infarctus cérébral ou un AIT, vus après la phase aiguë, bénéficient d'un Holter-ECG de 24 heures lorsque des arythmies sont suspectées ou lorsqu'aucune autre cause d'AVC n'est décelé (**Catégorie I, Niveau A**)
- L'échocardiographie est recommandée chez certains patients (**Catégorie III, Niveau B**)

#### **Evaluation cardiaque**

Les anomalies cardiaques et les anomalies de l'ECG sont fréquentes chez les patients avec un AVC aigu [193]. En particulier, l'allongement du QTc, la dénivellation du segment ST, et l'inversion de l'onde T, sont assez répandues dans l'infarctus cérébral, tout spécialement lorsque le cortex insulaire est impliqué [194, 195]. Par conséquent, tout AVC aigu et tout AIT doit avoir un ECG à 12 dérivations.

Un monitoring cardiaque doit être réalisé systématiquement après un événement cérébrovasculaire aigu afin de dépister d'éventuelles arythmies sévères. Il n'est pas certain que l'enregistrement continu du rythme cardiaque au lit du malade soit aussi fiable que le Holter-ECG pour détecter une fibrillation auriculaire (FA) chez un patient avec un AVC aigu. Le Holter-ECG est supérieur à l'ECG classique pour détecter une

FA parmi les patients supposés avoir présenter un AVC thromboembolique avec un rythme sinusal [196]; toutefois, un ECG à 12 dérivations pourrait être suffisant pour détecter une nouvelle FA dans une UNV [197]. Une récente revue systématique de la littérature révèle qu'une nouvelle FA est détectée, par un Holter-ECG, dans 4.6% des patients avec un récent infarctus cérébral ou un AIT, quelque soit le résultat de l'ECG d'entrée et les caractéristiques de l'examen clinique [198]. L'allongement de la durée de l'enregistrement, l'enregistrement prolongé de l'ensemble des évènements, et réaliser l'examen uniquement chez les patients avec un infarctus cérébral non lacunaire, peut améliorer les taux de détection de FA [199].

L'échocardiographie peut déceler plusieurs causes potentielles d'AVC [200], mais il existe des controverses quant aux indications, et quant au type d'échocardiographie à réaliser chez les patients avec un AVC ou un AIT. L'échocardiographie trans-œsophagienne (ETO) est prétendue supérieure à l'échocardiographie trans-thoracique (ETT) dans la détection des sources cardiaques potentielles d'embolies [201], et ce indépendamment de l'âge [202].

L'échocardiographie est particulièrement indiquée chez les patients avec:

- une preuve de cardiopathie à l'anamnèse, l'examen clinique ou l'ECG
- une suspicion de source cardiaque emboligène (par exemple devant des infarctus dans plusieurs territoires cérébraux distincts ou périphériques)
- une suspicion de maladie aortique
- une suspicion d'embolie paradoxale
- aucune autre cause d'AVC identifiée

L'ETT est suffisante pour évaluer les thrombi muraux, en particulier ceux de l'apex du ventricule gauche; cette technique a une sensibilité et une spécificité >90% pour la détection de thrombi ventriculaires avec un infarctus myocardique [203]. L'ETO est supérieure dans l'évaluation de l'arc aortique, l'auricule gauche et le septum inter-auriculaire [200]. Elle permet en outre de stratifier le risque de nouvel événement thrombo-embolique chez les patients avec une FA [204].

Le rôle des CT et des IRM cardiaques dans la détection des sources emboliques d'AVC n'a pas encore été évalué de manière systématique.

---

## **Analyses sanguines**

Les analyses sanguines requises lors de l'admission aux urgences sont reprises dans le Tableau 3. Des tests plus spécifiques sont proposés selon le type d'AVC et l'étiologie suspectée (Tableau 5)

## **Prévention primaire**

Le but de la prévention primaire est de diminuer le risque de survenue d'AVC chez les sujets asymptomatiques. Le risque relatif (RR), le risque absolu (RA), l'odds ratio (OR), le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) pour éviter un événement vasculaire significatif par an, et le nombre nécessaire de patients pour causer une complication majeure par an, sont détaillés dans les Tableaux 6 à 8.

## ***Prise en charge des facteurs de risque vasculaire***

### **Recommandations**

- La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement. Il est recommandé de diminuer les valeurs élevées de pression artérielle en modifiant les habitudes hygiéno-diététiques et via des traitements pharmacologiques appropriés pour chaque patient (**Catégorie I, Niveau A**) en visant des valeurs de 120/80 mmHg (**Catégorie IV, BPC**). Pour les valeurs pré-hypertensives (120-139/80-90 mmHg) associées à une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde, un diabète ou une insuffisance rénale chronique, une médication anti-hypertensive est recommandée (**Catégorie 1, Niveau A**)
- La glycémie doit être contrôlée régulièrement. Il est recommandé de traiter le diabète en modifiant les habitudes hygiéno-diététiques et via des traitements pharmacologiques appropriés pour chaque patient (**Catégorie IV, Niveau C**). Chez les diabétiques, l'HTA doit être prise en charge agressivement (**Catégorie I, Niveau A**) en visant des valeurs inférieures à 130/80 mmHg (**Catégorie IV, Niveau C**). Lorsque c'est possible, le traitement doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (**Catégorie I, Niveau A**)
- Le taux de cholestérol sanguin doit être contrôlé régulièrement. Il est

recommandé de traiter les hypercholestérolémies (supérieures à 150mg/dl ou 3.9mmol/l) en modifiant les habitudes hygiéno-diététiques (**Catégorie IV, Niveau C**) et via une statine (**Catégorie I, Niveau A**)

- Il est recommandé d'encourager l'arrêt du tabac (**Catégorie III, Niveau B**)
- Il est recommandé d'encourager d'éviter toute consommation abusive d'alcool (**Catégorie III, Niveau B**)
- Il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière (**Catégorie III, Niveau B**)
- Il est recommandé de favoriser les régimes pauvres en sel et en graisses saturées, et de favoriser les régimes riches en fruits, légumes et fibres (**Catégorie III, Niveau B**)
- Il est recommandé de faire perdre du poids aux sujets avec un index de masse corporelle (BMI) élevé (**Catégorie III, Niveau B**)
- Les suppléments de vitamines anti-oxydantes ne sont pas recommandés (**Catégorie I, Niveau A**)
- Le traitement hormonal de substitution n'est pas recommandé en prévention primaire d'AVC (**Catégorie I, Niveau A**)

Une hygiène de vie saine; c'est-à-dire sans tabac, avec un BMI bas ou normal, une consommation modérée d'alcool, une pratique régulière d'exercices et un régime alimentaire sain; est associée à une réduction de risque d'infarctus cérébral (RR 0.29; IC 95% 0.14-0.63) [205].

### **Hypertension artérielle**

L'HTA (> 120/80 mmHg) est fortement et directement liée à la mortalité vasculaire et générale, sans qu'il n'y ait de preuve quant à l'existence d'un quelconque seuil [206]. La réduction de la pression artérielle réduit significativement les risque d'AVC et d'évènements coronariens, et ce proportionnellement à l'importance de la réduction [207-209]. La pression artérielle doit être réduite en-dessous de 140/85 mmHg voire moins [210]; le traitement antihypertenseur doit être plus agressif chez les patients diabétiques (voir ci-dessous) [211]. Une association de deux agents



antihypertenseurs, parfois plus, est souvent nécessaire afin d'atteindre les valeurs cibles.

La plupart des études, ayant comparé différentes médications, suggèrent qu'aucune classe d'antihypertenseur est supérieure à une autre [207, 208, 212]. Néanmoins, l'étude LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension*) a démontré que le losartan était supérieur à l'aténolol chez les patients hypertendus avec une HVG (NNT pour éviter un AVC = 270) [213, 214]. Parallèlement, l'étude ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack*) a démontré que la chlorthalidone était plus efficace que l'amlodipine et le lisinopril [215]. Les bêtabloquants peuvent toujours être considérés comme un bon traitement antihypertenseur de premier choix [210]. Chez les sujets âgés, le contrôle de l'HTA systolique (définie par des pressions artérielles systolique > 140 mmHg et diastolique < 90 mmHg) est bénéfique [208, 216].

### **Diabète**

Il n'existe aucune preuve qu'améliorer le contrôle des glycémies réduit le risque d'AVC [217]. Chez les patients diabétiques, la pression artérielle doit être réduite en-dessous de 130/80 mmHg [211]. Les traitements par statines réduisent le risque d'évènements cardiovasculaires notables, dont celui d'AVC [218-220].

### **Hypercholestérolémie**

Une revue de 26 essais cliniques sur les statines (96.000 patients) démontre que l'incidence des AVC est réduite de 3.4% à 2.7% par le traitement [221]. Cette diminution s'explique principalement par une réduction d'AVC non fatals, de 2.7% à 2.1%. Cette revue de la littérature comprend entre autres l'étude « *Heart Protection Study* » qui était une étude, partiellement du moins, de prévention secondaire [222]; cette étude a démontré par ailleurs une majoration du nombre de myopathies de 1 pour 10.000 patients traités par an [222]. Il n'existe aucune donnée suggérant que les statines diminuent le risque d'AVC chez les patients avec un taux de LDL-cholestérol en-dessous de 150mg/dl (3.9 mmol/l).

### **Tabagisme**

---

Des études observationnelles ont démontré que le tabagisme est un facteur prédictif indépendant d'infarctus cérébral [223] tant chez l'homme que chez la femme [224-228]. Le tabagisme passif peut être associé à une majoration du risque d'AVC [229]. Une méta-analyse de 22 études indique que le tabagisme double le risque d'infarctus cérébral [230]. Les sujets qui arrêtent de fumer diminuent ce risque de 50% [225]. Rendre les lieux publics sans tabac engendrera des bénéfices en terme de santé publique mais également des économies considérables [231].

### **Consommation d'alcool**

Une consommation abusive d'alcool (> 60g/jour) majore le risque d'infarctus cérébral (RR 1.69; IC 95% 1.34-2.15) et d'HIC (RR 2.18; IC 95% 1.48-3.20). Par opposition, une faible consommation (<12 g/jour) est associée à une diminution du risque d'AVC de tout type (RR 0.83; IC 95% 0.75-0.91) et du risque d'infarctus cérébral (RR 0.80; IC 95% 0.67-0.96), et une consommation modérée d'alcool (12-24 g/jour) est associée à une diminution du risque d'infarctus cérébral (RR 0.72; IC 95% 0.57-0.91) [232]. La consommation de vin rouge est associée à un risque le plus faible en comparaison aux autres boissons alcoolisées [233]. L'élévation de la pression artérielle semble être un élément important dans la relation entre la consommation d'alcool et le risque d'AVC [234].

### **Activité physique**

Dans une méta-analyse d'études de cohortes et des études cas-témoins, les sujets qui pratiquaient une activité physique active avaient un risque d'AVC plus bas que ceux qui pratiquaient une faible activité physique (RR 0.73; IC 95% 0.67-0.79). De même, les individus pratiquant une activité physique modérée avaient un risque d'AVC plus faible en comparaison aux sujets physiquement inactifs (RR 0.80; IC 95% 0.74-0.86) [235]. Cette association s'explique, en partie, via les effets bénéfiques de l'activité physique sur la masse corporelle, la pression artérielle, le taux de cholestérol et la tolérance glucidique. La pratique d'activités physiques de loisir (2 à 5 heures par semaine) est indépendamment associée à une réduction de la sévérité de l'infarctus cérébral à l'admission et à un meilleur pronostic à court-terme [236].

## **Régime alimentaire**

### ***Consommation de fruits, légumes et poissons***

Dans les études observationnelles, les consommations importantes de fruits et de légumes sont associées à une réduction de risque d'AVC, en comparaison aux consommations plus faibles (RR 0.96 pour chaque augmentation de 2 portions/jour; IC 95% 0.93-1.00) [237]. Le risque d'infarctus cérébral est aussi plus faible chez ceux qui consomment du poisson au moins une fois par mois (RR 0.69; IC 95% 0.48-0.99) [238]. Les régimes riches en fibres sont associés à une réduction du risque de maladies cardiovasculaires (OR 0.79; IC 95% 0.73-0.85) mais pas d'AVC [239]. La consommation de calcium à partir de produits laitiers était associée à une réduction de la mortalité attribuée aux AVC dans une étude portant sur une population japonaise [240]. Cependant, dans une autre étude, il n'y avait aucune interaction entre la consommation de graisses ou de cholestérol, et le risque d'AVC chez l'homme [241].

Une autre étude, randomisée, contrôlée et réalisée sur des sujets féminins, n'a pas pu démontré que les régimes alimentaires réduisaient l'incidence d'évènements coronariens et d'AVC, et ce malgré une réduction de 8.2% de la prise totale de graisse ainsi qu'une augmentation de la consommation de légumes, de fruits et de fibres [242].

### ***Poids***

Un BMI élevé ( $\geq 25$ ) est associé avec un risque accru d'AVC chez l'homme [243] et chez la femme [244], et ce surtout suite à la coexistence d'une HTA et d'un diabète. L'obésité androïde (obésité abdominale) est un facteur de risque d'AVC chez l'homme, mais pas chez la femme [245]. Bien que la perte de poids réduise la pression artérielle [246], elle ne réduit pas le risque d'AVC [247].

### ***Vitamines***

Une consommation insuffisante en vitamine D est associée avec un risque accru d'AVC [248], cependant les suppléments de calcium et de vitamine D ne réduisent

pas le risque d'AVC [249]. Les suppléments de tocophérol et de beta-carotène ne réduisent pas le risque d'AVC [250]. Une méta-analyse portant sur des essais cliniques réalisés avec des compléments de vitamine E a démontré qu'elle pourrait même majorer la mortalité lorsqu'elle est utilisée à haute dose ( $\geq 400$ UI/jour) [251].

L'hyperhomocystéinémie est associée à une augmentation du risque d'AVC (OR 1.19; IC 95% 1.05-1.31) [252]. Depuis que les produits riches en fibres ont été enrichis en acide folique, à la demande de la « *Food and Drug Administration* » américaine, on a observé une réduction de la mortalité due aux AVC, par opposition aux pays où cet enrichissement n'a pas été entrepris [253]. Une méta-analyse a conclu que les compléments d'acide folique peuvent réduire le risque d'AVC (RR 0.82; IC 95% 0.68-1.00) [254]; le bénéfice était plus marqué dans les études où le traitement était donné plus longtemps ou lorsque l'abaissement des taux d'homocystéine étaient plus importants, ainsi que dans les pays où les fibres n'avaient pas été enrichies.

### **Traitement hormonal de substitution de la ménopause**

La proportion d'AVC augmente rapidement chez les femmes après la ménopause. Néanmoins, dans une analyse basée sur un suivi de 16 ans de 59.337 femmes ménopausées (*Nurses' Health Study*), il n'y avait qu'une très faible association entre le risque d'AVC et les œstrogènes de substitution [255]. Selon l'étude HERS II, le traitement hormonal de substitution chez les femmes en bonne santé est associé à une majoration du risque d'infarctus cérébral [256]. Une revue systématique de la Cochrane [257] a démontré que le traitement hormonal de substitution était associé à une majoration du risque d'AVC (RR 1.44; IC 95% 1.10-1.89). Une seconde analyse de l'étude randomisée et contrôlée « *Women's Health Initiative* » suggère que le risque d'AVC est majoré seulement chez les femmes avec une utilisation prolongée du traitement hormonal ( $> 5$  ans; RR 1.32; IC 95% 1.12-1.56) [258, 259].

### **Traitement anti-thrombotique**

#### **Recommandations**

- Une faible dose d'aspirine est recommandée chez les femmes de 45 ans, ou plus, qui ne présentent pas un risque individuel accru d'HIC et qui ont une bonne tolérance gastro-intestinale; cependant cet effet est très discret (**Catégorie I**,

### **Niveau A)**

- Il est recommandé d'envisager un traitement avec une faible dose d'aspirine, chez les hommes en prévention primaire d'infarctus myocardique; toutefois, le risque d'infarctus cérébral n'est pas réduit (**Catégorie I, Niveau A**)
- Les agents antiplaquettaires, autres que l'aspirine, ne sont pas recommandés pour la prévention primaire des infarctus cérébraux (**Catégorie IV, BPC**)
- L'aspirine peut être recommandée pour les patients présentant une FA non valvulaire, qui ont moins de 65 ans et qui ne présentent aucun facteur de risque vasculaire (**Catégorie I, Niveau A**)
- En l'absence de contre-indications, soit l'aspirine soit un traitement oral anticoagulant (en visant un « *international normalized ratio* » [INR] de 2.0-3.0) est recommandé pour les patients présentant une FA non valvulaire, qui ont entre 65 et 75 ans et qui ne présentent aucun facteur de risque vasculaire (**Catégorie I, Niveau A**)
- En l'absence de contre-indications, un traitement oral anticoagulant (avec un INR de 2.0-3.0) est recommandé pour les patients présentant une FA non valvulaire, qui ont plus de 75 ans, ou qui ont moins de 75 ans mais qui présentent des facteurs de risque vasculaire, comme une HTA, une dysfonction ventriculaire gauche, ou un diabète (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé de traiter les patients, avec une FA et qui présentent une contre-indication au traitement oral anticoagulant, par de l'aspirine (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé de traiter les patients, avec une FA et une valve cardiaque prothétique mécanique, par un traitement anticoagulant au long cours, en ciblant un INR variable selon le type de prothèse, mais jamais inférieur à 2.0-3.0 (**Catégorie II, Niveau B**)
- Une faible dose d'aspirine est recommandée pour les patients porteurs d'une sténose asymptomatique >50% de la carotide interne, afin de réduire le risque d'évènements vasculaires (**Catégorie II, Niveau B**)

### **Sujets à faible risque**

Six importantes études randomisées ont évalué les effets de l'aspirine prescrite en prévention primaire d'évènements cardio-vasculaires (CV) chez des sujets masculins et féminins (47.293 sujets sous aspirine et 45.580 contrôles), avec un âge moyen de 64.4 ans [260-265]. L'aspirine diminua le nombre d'évènements coronariens et CV, mais pas le nombre d'AVC, ni la mortalité CV ou la mortalité liée à toute autre cause [266]. Chez les femmes, l'aspirine diminua le risque d'AVC (OR 0.83; IC 95% 0.70-0.97) et d'infarctus cérébral (OR 0.76; IC 95% 0.63-0.93) [267]. Dans une autre étude portant sur 39.876 femmes en bonne santé et âgées de 45 ans, ou plus, l'aspirine diminua le risque d'AVC (RR 0.83; IC 95% 0.69-0.99) et d'infarctus cérébral (RR 0.76; IC 95% 0.63-0.93), causa une augmentation non significative du nombre d'HIC sur 10 ans; mais elle ne diminua pas le risque d'infarctus myocardiques fatals ou non fatals, ainsi que la mortalité CV [268].

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'utilisation d'autres anti-plaquettaires en prévention primaire, chez les sujets à faible risque.

### **Sujets avec des facteurs de risque vasculaire**

Une revue systématique d'études, ayant comparé les agents anti-thrombotiques versus placebo, chez les patients présentant une HTA et aucune maladie CV, a démontré que l'aspirine ne réduisait pas le risque d'AVC ou de l'ensemble des évènements CV [267]. Dans l'étude CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*), l'association de l'aspirine au clopidogrel était moins efficace que l'aspirine seule dans le sous-groupe des patients présentant plusieurs facteurs de risque vasculaire mais n'ayant jamais présenté d'évènements ischémiques [269].

### **Athéromatose des artères de gros calibre**

Les patients avec une maladie athéromateuse artérielle présentent un risque accru d'infarctus myocardique, d'AVC et de mortalité CV. L'aspirine réduit le risque d'infarctus myocardique chez les patients porteurs d'une athéromatose carotidienne asymptomatique [270], et réduit le risque d'AVC après une chirurgie carotidienne [271].

### **Fibrillation auriculaire**

La FA est un facteur de risque indépendant et important d'AVC. Une méta-analyse d'études randomisées, avec un suivi d'au moins 3 mois, a démontré que les agents anti-plaquettaires réduisaient le risque d'AVC (RR 0.78; IC 95% 0.65-0.94) chez les patients avec une FA non valvulaire [272]. La warfarine (en visant un INR de 2.0-3.0) est plus efficace que l'aspirine pour diminuer le risque d'AVC (RR 0.36; IC 95% 0.26-0.51) [272]. Vu que le risque d'AVC chez les patients avec une FA varie considérablement, une stratification du risque doit être utilisée afin de déterminer quels patients doivent être mis sous traitement anticoagulant oral, sous aspirine ou sous aucun des deux [14]. Les anticoagulants oraux sont plus efficaces chez les patients avec une FA et qui ont un plusieurs facteurs de risque, tels qu'un antécédent d'embolie systémique, un âge supérieur à 75 ans, une HTA ou une mauvaise fonction ventriculaire gauche [14]. Dans la méta-analyse discutée plus haut, l'augmentation absolue du nombre d'HIC majeures restait inférieure au nombre absolu de réduction d'AVC [272]. Les études WASPO (*Warfarin vs. Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians*) [273] et BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) [274] ont démontré que la warfarine était sûre et efficace chez les sujets âgés. L'étude ACTIVE W (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events*) a conclu que l'association d'aspirine et de clopidogrel était moins efficace que la warfarine et avait un taux de complications hémorragiques similaire [275].

Les patients avec une valve prothétique cardiaque, avec ou sans FA, doivent recevoir une anticoagulation au long-terme en ciblant un INR variable suivant le type de prothèse (bio-prothèse: INR 2.0-3.0; valves mécaniques: INR 3.0-4.0) [276].

### **Chirurgie carotidienne et angioplastie**

#### **Recommandations**

- La chirurgie carotidienne n'est pas recommandée pour les sujets asymptomatiques avec une sténose carotidienne significative (NASCET 60-99%), à l'exception de ceux qui sont à haut risque d'AVC (**Catégorie I, Niveau C**)
- L'angioplastie carotidienne, avec ou sans stenting, n'est pas recommandée pour les sujets avec une sténose carotidienne asymptomatique (**Catégorie IV, BPC**)

- Il est recommandé de mettre les patients sous aspirine avant et après toute chirurgie carotidienne (**Catégorie I, Niveau A**)

Les études sur la chirurgie carotidienne des sténoses carotidiennes asymptomatiques ont conclu que, malgré le fait que la chirurgie réduisait l'incidence d'AVC ipsilatéral (RR 0.47-0.5) et d'AVC de tout type, le bénéfice absolu était faible (d'approximativement 1% par an) [277-279], en sachant que le risque d'AVC péri-opératoires ou le taux de mortalité sont de 3%. La prise en charge médicale reste la solution la plus appropriée pour les sujets asymptomatiques; en fait seulement les centres avec un taux de complications péri-opératoires inférieur à 3% peuvent éventuellement proposer des solutions chirurgicales aux patients avec une sténose carotidienne significative mais asymptomatique. Les patients avec un risque élevé d'AVC (à savoir les hommes avec une sténose supérieure à 80% et ayant une espérance de vie supérieure à 5 ans) pourraient éventuellement bénéficier du traitement chirurgical dans certains centres appropriés [277, 279]. Toutes les sténoses sont mesurées suivant la méthode NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) (sténose distale) [280].

L'endartérectomie de la carotide (EAC) est efficace chez les patients jeunes, et possiblement aussi chez certains patients âgés, mais n'apparaît pas être efficace chez les femmes [277]. Les patients, avec une occlusion de la carotide interne controlatérale à la carotide opérée, ne tirent aucun bénéfice d'une EAC [281, 282]. Le risque d'AVC ipsilatéral se majore avec le degré de sténose [281, 283]; l'EAC semble être efficace, quelque soit le degré de la sténose ipsilatérale (entre 60 et 99%) [277]. L'EAC n'apporte aucun bénéfice aux sujets qui ont une espérance de vie inférieure à 5 ans. L'aspirine ne doit pas être arrêtée chez les patients bénéficiant d'une chirurgie carotidienne [284]. Les patients doivent continuer à être suivis par le médecin les ayant adressé au chirurgien. Il n'existe aucune donnée issue d'études randomisées, concernant les bénéfices et les risques de l'angioplastie carotidienne en comparaison à l'EAC, chez les patients asymptomatiques [285].

## **Prévention secondaire**

### ***Prise en charge optimale des facteurs de risque vasculaire***



## **Recommandations**

- Il est recommandé de contrôler régulièrement la pression artérielle. La réduction de la pression artérielle est recommandée après la phase aiguë, y compris pour les patients avec une pression artérielle normale **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé de contrôler régulièrement la glycémie. Il est recommandé de traiter le diabète en adaptant les mesures hygiéno-diététiques et pour certains patients en introduisant un traitement pharmacologique **(Catégorie IV, BPC)**
- Parmi les patients avec un diabète de type 2 non insulino-requérant, un traitement par pioglitazone est recommandé **(Catégorie III, Niveau B)**
- Les traitements par statines sont recommandés pour les patients avec un infarctus cérébral d'origine non cardio-embolique **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé d'encourager l'arrêt du tabac **(Catégorie III, Niveau C)**
- Il est recommandé d'encourager d'éviter toute consommation abusive d'alcool **(Catégorie IV, BPC)**
- Il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière **(Catégorie IV, BPC)**
- Il est recommandé de favoriser les régimes pauvres en sel et en graisses saturées, et de favoriser les régimes riches en fruits, légumes et fibres **(Catégorie IV, BPC)**
- Il est recommandé de faire perdre du poids aux sujets avec un index de masse corporelle (BMI) élevé **(Catégorie IV, Niveau C)**
- Les suppléments de vitamines anti-oxydantes ne sont pas recommandés **(Catégorie I, Niveau A)**
- Le traitement hormonal de substitution n'est pas recommandé en prévention secondaire d'AVC **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé de traiter les troubles respiratoires liés au sommeil, tels que le syndrome obstructif d'apnées du sommeil, avec une ventilation en pression positive continue **(Catégorie III, Niveau BPC)**
- Il est recommandé d'envisager une fermeture d'un FOP devant un patient avec

## AVC cryptogénique et un FOP à haut risque (**Catégorie IV, BPC**)

### **Hypertension artérielle**

Une méta-analyse de sept études randomisées a démontré que les médicaments antihypertenseurs réduisaient les récurrences d'AVC après un AVC ou un AIT (RR 0.76; IC 95% 0.63-0.92) [286]. Cette analyse comprenait les études PATS (avec l'indapamide, un diurétique), HOPE (avec le ramipril) et PROGRESS (avec le péridopril, avec ou sans indapamide) [287-290]. La réduction du taux de récurrence d'AVC était fonction des valeurs de la pression artérielle et du type d'AVC [290]. Dès lors, la pression artérielle doit être contrôlée et abaissée à vie après un AVC ou un AIT. Les valeurs cibles restent incertaines et doivent être adaptées individuellement, mais un bénéfice a été démontré lors de réduction moyenne de 10/5 mmHg, et une pression artérielle normale a été définie comme inférieure à 120/80 mmHg [291]. Cependant, la pression artérielle ne doit pas être drastiquement réduite chez les patients avec un infarctus cérébral possiblement hémodynamique ou en cas de sténose carotidienne bilatérale. L'éprosartan, un antagoniste du récepteur de l'angiotensine pourrait être plus efficace que la nitrendipine, un anticalcique [292].

### **Diabète**

L'étude prospective et en double-aveugle PRO-active a randomisé 5238 patients, avec un diabète de type 2 et un antécédent d'évènement vasculaire, en deux groupes, l'un recevant de la pioglitazone et l'autre un placebo. Parmi les patients avec un antécédent d'AVC (n=486 dans le groupe pioglitazone, n=498 dans le groupe placebo), il y avait une tendance en faveur d'un effet favorable de la pioglitazone sur les deux objectifs primaires de l'étude; à savoir le nombre de décès et le nombre d'évènements vasculaires (HR 0.78; IC 95% 0.60-1.02; P=0.067). Concernant les analyses secondaires de l'étude, il fut démontré que la pioglitazone réduisait le nombre d'AVC fatals et non fatals (HR 0.53; IC 95% 0.34-0.85; P=0.0085), le nombre de décès de cause vasculaire, d'infarctus myocardiques non fatals, ainsi que le nombre d'AVC non fatals (HR 0.72; IC 95% 0.52-1.00; P=0.0467) [293].

### **Hypercholestérolémie**

---

Dans l'étude SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), l'atorvastatine diminua le nombre de récurrence d'AVC (HR 0.84; IC 95% 0.71-0.99) [294], et dans l'étude « *Heart Protection Study* » la simvastatine diminua le nombre d'événements vasculaires chez les patients avec un antécédent d'AVC, ainsi que le nombre d'AVC chez les patients avec un autre antécédent vasculaire (RR 0.76) [222]. Aucune des deux études n'a étudié l'efficacité des statines selon le sous-type d'AVC, et l'étude SPARCL n'a pas inclus de patients avec un AVC présumé cardio-embolique [222, 294]. Le risque d'HIC était légèrement augmenté dans les deux études [222, 294]. La réduction du risque absolu d'AVC grâce aux statines est bas (NNT 112-143 par an). Le retrait des statines à la phase aiguë des AVC pourrait être associée à un risque accru de décès ou de dépendance [295].

### **Tabagisme**

Il n'existe aucune donnée spécifique concernant la prévention secondaire. Nous vous renvoyons au chapitre sur la prévention primaire.

### **Régime alimentaire**

#### ***Surpoids***

Il n'existe aucune donnée spécifique concernant la prévention secondaire. Nous vous renvoyons au chapitre sur la prévention primaire. La perte de poids pourrait être bénéfique après un AVC vu qu'elle engendre une réduction de la pression artérielle [246].

#### ***Vitamines***

Une méta-analyse d'études de préventions primaire et secondaire a démontré que le beta-carotène majore le risque de décès CV (RR 1.10; IC 95% 1.03-1.17) [296]. Les compléments alimentaires de vitamine E ne préviennent pas les événements vasculaires [297]. Les compléments alimentaires de graisses anti-oxydantes pourraient augmenter la mortalité [298].

Les vitamines qui diminuent l'homocystéinémie (acide folique, B12 et B6) ne semblent pas réduire le taux de récurrence d'AVC et pourraient même majorer le

nombre d'évènements vasculaires [299-302], mais de nouvelles études sont toujours en cours [303].

### **Troubles respiratoires liés au sommeil**

Les troubles respiratoires liés au sommeil constituent à la fois un facteur de risque et une conséquence des AVC. Les troubles respiratoires liés au sommeil sont associés à un mauvais pronostic à long-terme et à une augmentation de la mortalité liée aux AVC à long-terme [304]. Plus de 50% des patients victimes d'un AVC présentent des troubles respiratoires liés au sommeil, le plus souvent sous la forme d'un syndrome obstructif d'apnées du sommeil (SOAS). Les troubles respiratoires liés au sommeil peuvent s'améliorer spontanément après un AVC mais peuvent également nécessiter un traitement. La ventilation en pression positive continue est le traitement de choix des SOAS. L'oxygénothérapie ainsi que d'autres formes de ventilation peuvent être utiles dans d'autres causes de troubles respiratoires liés au sommeil (comme les causes centrales).

### **Forman ovale perméable**

Des études de cas et des études de séries de cas contrôlés semblent indiquer l'existence d'une association entre la présence d'un FOP et les AVC cryptogéniques, tant chez les patients jeunes que chez les patients plus âgés [305, 306]. Deux études de population allèrent dans ce même sens mais ne confirmèrent pas l'existence d'une association significative [307, 308]. Les patients avec un FOP isolé ont un risque de récurrence faible. Par contre, lorsque le FOP est associé à un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA), une valve d'Eustache (*valvulae venae cavae inferioris*), un réseau de Chiari, ou lorsque les patients ont déjà présenté plus d'un AVC, le risque de récurrence peut être alors conséquent [309]. Les fermetures endovasculaires des FOP avec ou sans ASIA est faisable chez de tels patients [310] et pourraient réduire le taux de récurrence d'AVC en comparaison au traitement médical [311]; toutefois aucune donnée issue d'études randomisées n'est actuellement disponible.

### **Traitement hormonal de substitution de la ménopause**

Le traitement hormonal de substitution ne prévient pas les évènements vasculaires

en prévention secondaire et pourrait même majorer la sévérité des AVC [312].

### **Traitement anti-thrombotique**

#### **Recommandations**

- Il est recommandé de mettre les patients sous traitement anti-thrombotique **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé de mettre les patients, n'ayant pas d'indication pour un traitement anticoagulant, sous traitement antiplaquettaire **(Catégorie I, Niveau A)**. Lorsque c'est possible, l'association d'aspirine et de dipyridamole, ou bien le clopidogrel seul, doivent être utilisés. Comme alternative, l'aspirine seule, ou le triflusal seul, peuvent être utilisés **(Catégorie I, Niveau A)**
- L'association d'aspirine et de clopidogrel n'est pas recommandée chez les patients avec un infarctus cérébral récent, à l'exception des patients ayant une indication spécifique (tel que de l'angor, un infarctus du myocarde sans onde Q, ou un stenting récent); l'association doit alors être donnée durant 9 mois après l'évènement **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé d'évaluer à nouveau l'étiologie et les facteurs de risque d'un infarctus cérébral des patients qui présentent un infarctus cérébral sous traitement antiplaquettaire **(Catégorie IV, BPC)**
- Un traitement anticoagulant oral (INR 2.0-3.0) est recommandé après un infarctus cérébral associé à une FA **(Catégorie I, Niveau A)**. Le traitement anticoagulant oral n'est pas recommandé pour les patients avec une comorbidité importante, comme ceux qui présentent des chutes à répétition, une mauvaise compliance, une épilepsie mal contrôlée, ou des hémorragies gastro-intestinales **(Catégorie III, Niveau C)**. Un âge avancé, en soi, n'est pas une contre-indication à une anticoagulation orale **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé de traiter les patients avec un infarctus cérébral d'origine cardio-embolique, mais non lié à une FA, avec des anticoagulants (INR 2.0-3.0) si le risque de récurrence est élevé **(Catégorie III, Niveau C)**
- Il est recommandé de ne pas recourir à une anticoagulation en cas d'infarctus cérébral dont l'origine n'est pas cardio-embolique, exception faite de certaines

situations spécifiques, comme l'athéromatose aortique, les anévrismes fusiformes du tronc basilaire, les dissections d'une artère cervicale, ou les FOP associés à la présence avérée de thromboses veineuses profondes (TVP) ou d'un ASIA  
**(Catégorie IV, BPC)**

- Il est recommandé d'utiliser une association d'aspirine à faible dose avec du dipyridamole lorsque le traitement anticoagulant oral est contre-indiqué  
**(Catégorie IV, BPC)**

### **Traitement antiplaquettaire**

Le traitement antiplaquettaire réduit les évènements vasculaires, en ce compris les infarctus myocardiques non fatals, les AVC non fatals et le nombre de décès d'origine vasculaire, chez les patients avec un antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT (RR 0.78; IC 95% 0.76-0.80) [313].

#### ***Aspirine***

L'aspirine réduit le taux de récurrence, indépendamment de la dose (entre 50 et 1300mg/dl) [314-317], bien que les doses élevées (>150 mg/jour) augmente le taux d'effets secondaires. Chez les patients avec une athéromatose intracrânienne symptomatique, l'aspirine est aussi efficace que la warfarine et provoque moins de complications [318].

#### ***Clopidogrel***

Le clopidogrel est légèrement plus efficace que l'aspirine en prévention vasculaire secondaire (RR 0.91; IC 95% 0.84-0.97) [319]. Il semblerait être plus efficace chez les patients à haut risque (comme ceux avec un antécédent d'infarctus cérébral, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, une coronaropathie symptomatique, ou un diabète) [269].

#### ***Dipyridamole***

Le dipyridamole réduit le taux de récurrence d'infarctus cérébral avec une efficacité semblable à celle de l'aspirine [320].

### **Triflusal**

Le triflusal réduit le taux de récurrence d'infarctus cérébral avec une efficacité semblable à celle de l'aspirine, mais avec moins d'effets secondaires [321].

### **Association du dipyridamole et de l'aspirine**

L'association de l'aspirine (38-300 mg/d) et du dipyridamole (200 mg deux fois par jour) réduit le risque de décès d'origine vasculaire, d'AVC et d'infarctus myocardique, en comparaison à l'aspirine seule (RR 0.82; IC 95% 0.74-0.91) [320, 322]. Le dipyridamole peut provoquer des maux de tête, l'incidence de leur survenue peut être réduite en majorant la posologie graduellement [323, 324].

### **Association du clopidogrel et de l'aspirine**

Comparée au clopidogrel seul, l'association de l'aspirine et du clopidogrel ne réduit pas plus le risque d'infarctus cérébral, d'infarctus du myocarde, de décès d'origine vasculaire ou du taux de ré-hospitalisation [325]; toutefois, les situations mettant en péril la vie telles que les hémorragies majeures sont plus fréquentes avec l'association de l'aspirine et du clopidogrel. L'étude CHARISMA a également démontré que cette association ne réduisait pas le risque d'infarctus myocardique, d'AVC ou de décès CV, en comparaison à l'aspirine seule [269]. Par contre, pour les patients qui ont présenté un événement coronarien aigu au cours des 12 derniers mois, ou qui ont bénéficié d'un stenting coronarien, l'association du clopidogrel et de l'aspirine réduisait le risque de nouveaux événements vasculaires [326].

### **Anticoagulation orale**

L'anticoagulation orale après un infarctus cérébral d'origine non cardio-embolique n'est pas supérieure à l'aspirine, mais provoque par contre plus d'hémorragies [327-329]. L'anticoagulation orale (INR 2.0-3.0) réduit le risque de récurrence d'infarctus cérébral chez les patients avec une FA non valvulaire (qu'elle soit permanente, chronique ou paroxystique) [330] ainsi que dans la plupart des autres sources cardiaques d'embolies. L'anticoagulation doit être poursuivie au long-terme, ou au moins durant 3 mois après la survenue d'un infarctus cérébral cardio-embolique, causé par un infarctus du myocarde [331]. Il existe plusieurs controverses

concernant la question du meilleur moment pour débiter une anticoagulation orale. Après un AIT ou un infarctus cérébral mineur, l'anticoagulation peut être débutée immédiatement, cependant pour un infarctus cérébral sévère, avec des signes étendus d'infarctissement sur les examens d'imagerie (comme pour les lésions excédant le tiers du territoire de l'ACM), il vaut mieux attendre quelques semaines (de l'ordre de 4 semaines). Néanmoins, ces décisions doivent être discutées au cas par cas.

Pour les patients avec une FA et une maladie coronarienne stabilisée, l'aspirine ne doit pas être ajoutée à l'anticoagulation orale [332]. L'anticoagulation peut être bénéfique chez les patients avec une athéromatose aortique [333], des anévrismes fusiformes du tronc basilaire [334] ou une dissection d'une artère cervicale [335]. L'étude ARCH, actuellement en cours, étudie l'association de l'aspirine et du clopidogrel en comparaison à l'anticoagulation, en prévention secondaire d'infarctus cérébraux associés à la présence de plaques athéromateuses au niveau de l'arc aortique.

### **Récidive d'évènement vasculaire survenant sous traitement antiplaquettaire**

Le traitement des patients, qui présentent une récurrence d'évènement vasculaire sous traitement antiplaquettaire, reste peu clair. Une autre origine à ces infarctus cérébraux doit alors être recherchée et un contrôle très strict des facteurs de risque vasculaire est obligatoire chez ces patients. D'autres stratégies thérapeutiques pourraient être envisagées: changer d'antiplaquettaire, ajouter un autre antiplaquettaire, utiliser un traitement anticoagulant, voire ne pas changer le traitement.

### **Chirurgie et angioplastie**

#### **Recommandations**

- L'EAC est recommandée pour les patients avec une sténose de 70 à 99% (**Catégorie I, Niveau A**). Les EAC doivent être réalisées seulement dans les centres ayant un taux de complications (AVC et décès) inférieur à 6% (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé de réaliser le plus rapidement possible l'EAC après l'infarctus



cérébral, idéalement endéans les deux semaines (**Catégorie II, Niveau B**)

- Il est recommandé de proposer l'EAC pour certains patients avec une sténose de 50 à 69%; les hommes avec des symptômes hémisphériques très récents présentent probablement un bénéfice dans cette situation (**Catégorie III, Niveau C**). Les EAC pour les sténoses de 50 à 69% doivent être réalisées seulement dans les centres ayant un taux de complications (AVC et décès) inférieur à 3% (**Catégorie I, Niveau A**)
- L'EAC n'est pas recommandé pour les patients avec une sténose inférieure à 50% (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé de laisser les patients sous aspirine avant et après toute chirurgie carotidienne (**Catégorie I, Niveau A**)
- Les angioplasties carotidiennes percutanées transluminales et/ou les stenting carotidiens sont recommandés seulement pour certains patients bien déterminés (**Catégorie I, Niveau A**). Ces procédures doivent être réservées aux sous-groupes de patients, avec une sténose carotidienne symptomatique sévère, suivants: en cas de contre-indication à une EAC, en cas de sténose située à un endroit chirurgicalement non accessible, en cas de re-sténose précoce après une EAC, en cas de sténose post-radique (**Catégorie IV, BPC**). Les patients doivent alors recevoir une association de clopidogrel et d'aspirine juste avant la procédure et durant au moins un mois après le stenting (**Catégorie IV, BPC**)
- Il est recommandé d'envisager un traitement endovasculaire en cas de sténose intracrânienne symptomatique (**Catégorie IV, BPC**)

### L'endartérectomie carotidienne

L'évaluation du degré de sténose doit être réalisée selon les critères de NASCET. Bien que l'étude ESCT (*European Carotid Surgery Trialists*) et l'étude NASCET aient utilisé des systèmes différents de mesure, il est possible de convertir le degré de pourcentage d'une sténose issue d'une méthode vers l'autre [336]. L'EAC réduit le risque de récurrence d'AVC avec répercussion fonctionnelle et de décès (RR 0.52) chez les patients avec une sténose carotidienne ipsilatérale sévère (70-99%) [280, 337, 338]. Les patients avec une sténose carotidienne ipsilatérale moins sévère (50-69%) peuvent également en retirer des bénéfices [338]. La chirurgie est par contre

potentiellement dangereuse chez les patients avec une sténose moyenne à modérée (<50%) [338].

L'EAC doit être réalisée le plus rapidement possible (idéalement dans les deux semaines) après le dernier évènement cérébrovasculaire [339]. Le type de procédure chirurgicale est importante dans la prévention d'AVC; les patchs carotidiens pourraient réduire le risque péri-opératoire d'occlusion artérielle et de re-sténose [340].

Les patients âgés (>75 ans) sans insuffisance d'organe ni sérieuse dysfonction cardiaque retirent également un certain bénéfice de l'EAC [339]. Les femmes avec une sténose symptomatique sévère (> 70%) doivent également bénéficier d'une EAC, tandis que les femmes avec une sténose plus modérée doivent être traitées médicalement [341]. Les patients avec une amaurose fugace, une sténose sévère et un profil à haut risque doivent bénéficier d'une EAC; alors que le traitement médical convient mieux à ceux avec une amaurose fugace et peu de facteurs de risque. Les patients avec une sténose intracrânienne moyenne à modérée ainsi qu'une sténose extra crânienne doivent être des candidats pour une EAC.

Le bénéfice de l'EAC est moindre chez les patients avec un AVC lacunaire [342]. Les patients avec une leucoaraïose présentent un risque péri-opératoire élevé [343]. L'occlusion de la carotide interne controlatérale ne représente pas une contre-indication à l'EAC mais constitue un risque péri-opératoire plus élevé. Le bénéfice de l'EAC est marginal chez les patients avec une pseudo-occlusion carotidienne.

### **Angioplastie carotidienne et stenting**

Plusieurs études ont comparé l'angioplastie carotidienne-stenting (ACS) et l'EAC dans la prévention secondaire d'AVC (Tableau 9) [344-347]. Toutefois l'étude SAPPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) a inclus plus de 70% de patients asymptomatiques, et dès lors ne doit pas être utilisée pour prendre des décisions concernant la prévention secondaire [346]. Par ailleurs, dans l'étude CAVATAS (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*), la majorité des patients du groupe endovasculaire bénéficièrent d'une angioplastie seule, et seulement 26% furent traités avec un stent en

complément à l'angioplastie [347]. Deux études plus récentes ont révélé des résultats différents. L'étude SPACE (*Stent-protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients*) échoua de peu à prouver la non-infériorité de l'ACS en comparaison à l'EAC; concernant l'objectif primaire de l'étude qui était la mesure du nombre d'infarctus cérébral ipsilatéral ou de décès à 30 jours, le taux d'évènements, après avoir traité 1200 patients, était de 6.8% avec l'ACS et 6.3% avec l'EAC (différence absolue de 0.5%; IC 95% -1.9% à 2.9%; P=0.09) [345]. L'étude française EVA3S (*Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*) fut prématurément stoppée après l'inclusion de 527 patients suite à un problème de sécurité et de manque d'efficacité. Le RR de présenter un AVC ou un décès après une ACS, en comparaison à l'EAC, était de 2.5 (IC 95% 1.2-5.1) [344]. Une méta-analyse récente de ces études a révélé un plus grand risque d'AVC et de mortalité 30 jours avec l'ACS, en comparaison à l'EAC (OR 1.41; IC 95% 1.07-1.87; P=0.016). Toutefois, une hétérogénéité significative fut retrouvée dans cette analyse (P=0.035) [348]. Après la période péri-procédurale, peu d'infarctus cérébraux ipsilatéraux eurent lieu avec les deux procédures (Tableau 9).

## **Athéromatose intracrânienne et des artères vertébrales**

### ***Anastomose extra-intracrânienne***

Une anastomose entre l'artère temporale superficielle et l'ACM n'apporte aucun bénéfice en terme de prévention secondaire parmi les patients avec une sténose de l'ACM ou une sténose voire une occlusion de la carotide interne [349].

### ***Stenting des sténoses artérielles intracrâniennes ou des artères vertébrales***

Les patients avec des sténoses intracrâniennes de  $\geq 50\%$  sont à haut risque de récurrence d'infarctus cérébral, à la fois dans la circulation antérieure et dans la circulation postérieure (risque de 12% à un an et de 15% à 2 ans dans le territoire de l'artère sténosée) [318, 350]. Les sténoses sévères ( $\geq 70\%$ ) représentent un risque plus élevé que les sténoses modérées (50% à  $< 70\%$ ) [350]. Après stenting, le taux de récurrence d'AVC reporté est de 5-7% pour les patients avec des sténoses modérées ou sévères à un an, et autour de 8% à deux ans [351, 352]. Cependant, l'incidence des complications survenant après, tant l'angioplastie seule que le

stenting, peut monter jusque 6% [353-355]. Aucune étude randomisée et contrôlée n'a évalué l'angioplastie, le stenting ou les deux procédures concomitantes dans les sténoses intracrâniennes. Plusieurs études non randomisées ont démontré une faisabilité et une sécurité acceptables en ce qui concerne le stenting intracrânien, mais les risques de re-sténoses restent élevés [355, 356]. De même, le stenting des segments extra crâniens des artères vertébrales est aussi une technique faisable, avec un risque périprocédural modéré, comme l'a démontré l'étude SSYLVIA; mais ici aussi il existe un taux important de re-sténoses, en particulier à l'origine de l'artère [356].

## Traitement général de l'AVC

### **Recommandations**

- Un contrôle régulier de l'état neurologique, de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la température et de la saturation en oxygène est recommandé pendant 72 heures pour les patients avec des déficits neurologiques significatifs **(Catégorie IV, BPC)**
- Il est recommandé d'administrer de l'oxygène si la saturation en oxygène est inférieure à 95% **(Catégorie IV, BPC)**
- Un contrôle régulier du bilan hydrique et des électrolytes est recommandé chez les patients avec un AVC sévère ou en cas de troubles de la déglutition **(Catégorie IV, BPC)**
- Une solution saline isotonique (0.9%) est recommandée comme hydratation IV durant les 24 premières heures suivant l'AVC **(Catégorie IV, BPC)**
- Une réduction systématique de la pression artérielle n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC **(Catégorie IV, BPC)**
- Une réduction prudente de la pression artérielle est recommandée chez les patients avec une HTA extrêmement sévère (>220/120 mmHg) mesurée à plusieurs reprises, ou en cas d'insuffisance cardiaque sévère, de dissection aortique, ou d'encéphalopathie hypertensive **(Catégorie IV, BPC)**
- Il est recommandé d'éviter de diminuer trop rapidement la pression artérielle **(Catégorie II, Niveau C)**

- En cas d'AVC aigu, il est recommandé de traiter les hypotensions artérielles, consécutives à une hypovolémie ou associées à une détérioration neurologique, par solutions IV hypervolémiantes (**Catégorie IV, BPC**)
- Le contrôle des glycémies est recommandé (**Catégorie IV, BPC**)
- Le traitement des glycémies >180 mg/dl (> 10 mmol/l), avec un schéma d'insuline, est recommandé (**Catégorie IV, BPC**)
- Il est recommandé de traiter les hypoglycémies sévères (< 50 mg/dl [ $< 2.8$  mmol/l]) avec du dextrose IV ou une perfusion concentrée en glucose (10-20%) (**Catégorie IV, BPC**)
- Il est recommandé de chercher une source d'infection sous-jacente devant une hyperthermie (température > 37.5°C) (**Catégorie IV, BPC**)
- Le traitement de l'hyperthermie (température > 37.5°C), avec du paracétamol et une aération, est recommandée (**Catégorie III, Niveau C**)
- Une prophylaxie antibiotique n'est pas recommandée pour les patients immunocompétents (**Catégorie II, Niveau B**)

Le terme "traitement général" fait référence aux stratégies thérapeutiques à mettre en place chez un patient critique, afin de contrôler certains problèmes systémiques qui pourraient altérer la récupération neurologique; la prise en charge de ces problèmes est une part importante du traitement de l'AVC [2, 106]. Le traitement général comporte la prise en charge cardio-respiratoire et hydro-électrolytique, mais aussi le contrôle de la pression artérielle, la prévention et le traitement de certaines complications, comme les crises d'épilepsie, les complications thromboemboliques veineuses, la dysphagie, les pneumonies sur fausse déglutition, les autres infections, les escarres et occasionnellement l'hypertension intracrânienne. Toutefois, il faut savoir que bon nombre de ces traitements généraux de l'AVC n'ont pas été suffisamment étudiés dans des études cliniques randomisées.

Il est de pratique courante de contrôler activement l'examen neurologique et les signes vitaux du malade, comme la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, les glycémies et la température. L'examen neurologique peut être évalué en utilisant des échelles neurologiques validées comme l'échelle « *NIH*

---

*Stroke Scale* » (NIHSS) [104] ou la « *Scandinavian Stroke Scale* » [357]. Il y a très peu de preuves directes, issues des études cliniques randomisées, sur la manière d'évaluer cliniquement et régulièrement le patient, cependant, dans des études réalisées en UNV [119], il était habituel de réaliser au minimum une observation clinique toutes les 4 heures, durant les 72 premières heures après l'AVC. Les études cliniques ayant utilisé la télémétrie continue [358, 359] suggèrent qu'il pourrait y avoir certains bénéfices apportés par les monitorings continus intensifs, en améliorant la détection des complications et en réduisant la durée de séjour, mais les données sont moins claires concernant le pronostic clinique. En pratique, un monitoring plus intensif est souvent réalisé pour certains sous-groupes de patients, en particulier ceux avec des troubles de la vigilance, un déficit neurologique progressif, ou un antécédent de maladie cardio-respiratoire. Un monitoring rapproché est également requis au cours des 24 premières heures qui suivent une thrombolyse. Des procédures de monitoring encore plus invasives, comme le monitoring par cathéters de voie veineuse centrale ou le monitoring de pression intracrânienne, sont utilisés seulement dans des groupes très précis de patients.

### ***Fonction pulmonaire et protection des voies aériennes***

Une fonction respiratoire normale avec une oxygénation adéquate du sang sont probablement des conditions importantes à la phase aiguë des AVC afin de préserver du tissu cérébral ischémié. Néanmoins, il n'existe aucune preuve évidente qu'une administration systématique d'oxygène, à faible débit, à tous les patients victimes d'AVC, soit efficace [360]. L'identification et la correction d'une hypoxie est importante chez les patients avec un AVC étendu du tronc cérébral ou hémisphérique, une activité épileptique, ou des complications comme une pneumonie, une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, ou une exacerbation d'une BPCO. L'oxygénation du sang est habituellement améliorée avec l'administration de 2 à 4 litres d'oxygène via un masque nasal. Une intubation avec une ventilation assistée sont parfois nécessaires chez les patients avec une fonction respiratoire extrêmement compromise. Toutefois, avant d'envisager de telles procédures, le pronostic général, la comorbidité, et les souhaits présumés du patient doivent être pris en compte.

### ***Prise en charge cardiologique***

Les arythmies cardiaques, en particulier la FA, sont relativement communes après un AVC, les décompensations cardiaques ainsi que les morts subites sont également des complications reconnues [361, 362]. Une minorité significative de patients ayant présenté un AVC ont un taux de troponine sanguin élevé suggérant alors une souffrance cardiaque [363]. Chaque patient présentant un AVC doit bénéficier d'un ECG à l'admission. Le monitoring cardiaque doit rechercher une FA. Le maintien d'un débit cardiaque optimal, en maintenant une pression artérielle suffisamment haute et une fréquence cardiaque normale, est une attitude standardisée dans la prise en charge des AVC. L'utilisation d'agents inotropes ne se fait pas de manière routinière, mais les solutions hydriques IV sont couramment utilisées afin de corriger les hypovolémies. L'amélioration du débit cardiaque peut améliorer la perfusion cérébrale. La restauration d'un rythme sinusal de manière pharmacologique, par cardioversion ou par la mise en place d'un pacemaker est occasionnellement requise.

### ***Solutions hydriques intraveineuses***

Beaucoup de patients présentant un AVC sont déshydratés lors de leur admission à l'hôpital, et ceci est associé à un mauvais pronostic [364]. Bien que les preuves cliniques issues d'études soient limitées, l'administration de solutions hydriques IV est classiquement considérée comme une composante du traitement général de l'AVC aigu, en particulier chez les patients avec un risque de déshydratation causé par une altération de leur état de vigilance ou des troubles de la déglutition. Les expériences acquises dans la prise en charge de l'hyperglycémie soutiennent le fait qu'il faut éviter le dextrose à la phase aiguë de l'AVC [365]. Il n'a pas été démontré que les solutions hydriques, plus spécialisées et provoquant une hémodilution, améliorent le pronostic de l'AVC [366].

### ***Prise en charge de la pression artérielle***

La prise en charge de la pression artérielle constitue une partie controversée du traitement de l'AVC. Les patients avec les niveaux les plus élevés ou les plus bas de pression artérielle sont plus enclins à présenter une détérioration neurologique

précoce et un mauvais pronostic [367]. Une pression artérielle basse voire normale est inhabituelle au début d'un AVC [368], et peut être la conséquence d'un infarctus étendu, d'une décompensation cardiaque, d'une ischémie, d'une hypovolémie ou d'une septicémie. La pression artérielle peut être habituellement majorée grâce à une réhydratation par des solutions IV cristalloïdes (salines); les patients avec un faible débit cardiaque peuvent occasionnellement nécessiter un soutien isotrope. Cependant, les études cliniques, ayant mesuré l'effet d'une élévation sensible de la pression artérielle en cas d'AVC aigu associé à une pression artérielle basse, n'ont rapporté que des résultats inconstants.

Une revue systématique de la littérature, ayant passé en revue une multitude d'agents pharmacologiques antihypertenseurs, n'a pas pu démontrer une quelconque preuve de l'influence de l'abaissement de la pression artérielle, au stade aigu de l'AVC, sur le pronostic du patient [369]. De petites études, ayant analysé des marqueurs indirects du flux sanguin cérébral comme le SPECT, ont démontré que ni le périndopril, ni le losartan ne diminuaient le débit sanguin cérébral lorsqu'ils étaient donnés 2 à 7 jours après le début de l'AVC [370]. Plusieurs études, actuellement en cours, cherchent à savoir si la pression artérielle doit être réduite après un AVC aigu, et si les traitements antihypertenseurs doivent être continués ou bien stoppés dans les premiers jours qui suivent l'AVC [371, 372]. Devant l'absence de données fiables issues d'études cliniques, bon nombre de cliniciens ont développé des protocoles pour la prise en charge de l'HTA sévère. Dans certains centres, il est courant d'entamer une réduction prudente de la pression artérielle lorsque celle-ci excède 220 mmHg pour la systolique et 120 mmHg pour la diastolique. Toutefois, dans beaucoup d'autres centres, la réduction de la pression artérielle est seulement envisagée en cas d'insuffisance cardiaque sévère, d'insuffisance rénale aiguë, de dissection aortique, ou d'HTA maligne. Pour les patients bénéficiant d'une thrombolyse, il est courant d'éviter que la pression artérielle systolique ne soit supérieure à 185 mm Hg.

L'utilisation de nifédipine sublinguale doit être évitée étant donné le risque d'engendrer une chute rapide de la pression artérielle [373]. Le labétolol IV et l'urapidil IV sont fréquemment utilisés en Amérique du Nord. Le nitroprussiate sodique est parfois recommandé.



### **Prise en charge de la glycémie**

Les hyperglycémies s'observent jusque chez 60% des patients présentant un AVC sans notion de diabète connu [374, 375]. L'hyperglycémie à la phase aiguë d'un AVC est associée aux infarctus étendus, à une atteinte corticale, et à un mauvais pronostic fonctionnel [376-378]. Il existe peu de preuves quant au fait qu'une réduction significative de la glycémie, à la phase aiguë des AVC, améliore le pronostic des patients. L'étude randomisée la plus importante sur la diminution de la glycémie, par une perfusion de glucose contenant de l'insuline et du potassium [365], en comparaison avec une solution saline IV classique, n'a pas démontré de différence dans la mortalité ni dans le pronostic fonctionnel, chez les patients avec des élévations moyennes à modérées de leur glycémie (valeur médiane à 137mg/dl [7.6 mmol/l]). Le traitement à base de perfusion de glucose contenant de l'insuline et du potassium nécessitait beaucoup de manipulations et était associé à des épisodes d'hypoglycémies. Dès lors, ce traitement ne peut pas être recommandé pour les patients avec une hyperglycémie modérée. Toutefois, il est de pratique courante dans les UNV de réduire les glycémies lorsque celles-ci excèdent la valeur de 180 mg/dl (10 mmol/l) [119]. L'utilisation d'une solution saline IV et la non utilisation de solutions glucosées dans les 24 premières heures suivant l'AVC est aussi de pratique courante, et semble réduire la glycémie [365].

L'hypoglycémie (<50mg/dl [2.8 mmol/l]) peut mimer un infarctus cérébral aigu et doit faire l'objet d'un traitement par un bolus IV de dextrose ou une perfusion IV de glucose concentré à 10-20% [379].

### **Prise en charge de l'hyperthermie**

Chez l'animal, l'hyperthermie est associée à une augmentation du volume de l'infarctus et à un mauvais pronostic [380]. L'augmentation de la température peut s'expliquer par un phénomène central ou par une infection concomitante, et est associée à un plus mauvais pronostic clinique [381-383]. Une élévation de la température corporelle doit faire rechercher une source infectieuse et engendrer un traitement approprié. Les études avec les médicaments antipyrétiques se sont avérées infructueuses, mais les traitements de l'élévation de la température corporelle (>37.5°C) avec du paracétamol est de pratique courante chez les patients

avec un AVC.

## Traitement spécifique

### Recommandations

- Il est recommandé d'administrer, dans les 3 heures qui suivent le début d'un infarctus cérébral, du rtPA IV (0.9mg/kg de poids corporel, dose maximale de 90mg), en donnant 10% de la dose totale en bolus suivie d'une perfusion de 60 minutes **(Catégorie I, Niveau A)**
- L'administration du rtPA IV, au-delà des 3 heures, pourrait également être bénéfique pour les infarctus cérébraux **(Catégorie I, Niveau B)**, mais son utilisation n'est pas recommandée en pratique routinière.
- L'utilisation de techniques d'imagerie multimodale pourrait être utile à la sélection de certains candidats à une thrombolyse, mais n'est cependant pas recommandée en pratique routinière **(Catégorie III, Niveau C)**
- Il est recommandé de diminuer les pressions artérielles supérieures ou égales à 185/110 mmHg, avant la thrombolyse **(Catégorie IV, BPC)**
- Le rtPA IV peut être utilisé chez les patients présentant une crise d'épilepsie au début de l'infarctus cérébral, si le déficit neurologique est attribuable à l'ischémie cérébrale aiguë **(Catégorie IV, BPC)**
- Le rtPA IV peut être également utilisé chez certains patients bien définis de moins de 18 ans et de plus de 80 ans, malgré le fait que cette indication soit en-dehors de l'indication réglementaire **(Catégorie III, Niveau C)**
- Le traitement IA d'une occlusion aiguë de l'ACM, dans les 6 heures, est recommandé comme alternative thérapeutique **(Catégorie II, Niveau B)**
- La thrombolyse IA est recommandée pour l'occlusion du tronc basilaire, pour certains patients bien définis **(Catégorie III, Niveau B)**. La thrombolyse IV pour l'occlusion du tronc basilaire reste une alternative acceptable, même après 3 heures **(Catégorie III, Niveau B)**
- Il est recommandé de donner de l'aspirine (à une posologie de 160 à 325 mg) dans les 48 heures après l'infarctus ischémique **(Catégorie I, Niveau A)**

- En cas de thrombolyse envisagée ou réalisée, il est recommandé d'attendre 24 heures avant de commencer un traitement par aspirine ou un autre traitement anti-thrombotique (**Catégorie IV, BPC**)
- L'utilisation d'autres agents anti-plaquettaires (seuls ou en association) n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'infarctus cérébral (**Catégorie III, Niveau C**)
- L'utilisation d'inhibiteurs de la glycoprotéine IIb-IIIa n'est pas recommandée (**Catégorie I, Niveau A**)
- L'administration précoce d'héparine non fractionnée (HNF), d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'héparinoïdes n'est pas recommandée pour le traitement des patients avec un infarctus cérébral aigu (**Catégorie I, Niveau A**)
- Actuellement, il n'existe aucune recommandation pour traiter les patients, victimes d'un infarctus cérébral, avec des agents neuroprotecteurs (**Catégorie I, Niveau A**)

### ***Traitement thrombolytique***

#### **Activateur du plasminogène tissulaire intraveineux**

Le traitement thrombolytique à base de rtPA (0.9 mg/kg de poids corporel, dose maximale de 90mg), donné dans les 3 heures qui suivent le début de l'infarctus cérébral, améliore significativement le pronostic des malades [126]: le NNT pour obtenir un pronostic favorable à 3 mois est de 7. Par contre, les études ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) et ECASS II n'ont pas démontré de supériorité significative du rtPA concernant les objectifs primaires de l'étude, lorsque le traitement était administré dans les 6 heures [384, 385]. Au total, les études ayant utilisé le rtPA ont impliqué 2889 patients, et ont démontré une réduction significative du nombre de décès ou de dépendance (OR 0.83; IC 95% 0.73-0.94) [386]. Une analyse combinée portant sur des données individuelles issues des études sur le rtPA ont démontré, que au sein des 3 heures, un traitement le plus précoce possible engendre un meilleur pronostic (0-90 min: OR 2.11; IC 95% 1.33-3.55; 90-180 min: OR 1.69; IC 95% 1.09-2.62) [387]. Cette analyse a aussi suggéré un bénéfice pouvant aller jusque 4.5 heures. Des études, actuellement en cours (ECASS III, IST-3), sont en train d'étudier les éventuels effets bénéfiques du rtPA au-delà des 3

heures.

L'étude NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) a démontré que l'importance de l'extension des lésions ischémiques précoces (en utilisant l'échelle ASPECT) n'influence pas l'effet thérapeutique lorsque le traitement est administré dans les 3 heures [388]. Cependant, l'agence européenne des médicaments (EMA) n'autorise pas l'utilisation du rtPA chez les patients avec un infarctus cérébral sévère (NIHSS  $\geq 25$ ), ni lors de la présence de lésions ischémiques précoces et étendues au CT, ni pour les patients de plus de 80 ans (contrairement aux autorités américaines). Quoiqu'il en soit, les études observationnelles suggèrent que le rtPA administré dans les 3 heures est sûr et efficace chez les patients de plus de 80 ans [389-391], même si plus de données randomisées restent nécessaire. L'effet du sexe sur la réponse au rtPA est incertaine [392].

Les traitements thrombolytiques semblent être sûrs et efficaces au sein de nombreux hôpitaux, lorsque le diagnostic est établi par un médecin expérimenté dans le domaine de la neurologie vasculaire, et lorsque le CT cérébral est évalué par un médecin expérimenté [393-395]. Dans la mesure du possible, les risques et les bénéfices du rtPA doivent être discutés avec le patient et sa famille avant que le traitement ne soit initié.

La pression artérielle doit être inférieure à 185/110 mmHg, avant et pendant les 24 premières heures après la thrombolyse. Une prise en charge de la pression artérielle est donc requise [126]. Les violations de protocoles sont associées à de plus haut taux de mortalité [396, 397].

L'administration continue transcrânienne d'ultrasons était associée à un taux de reperméabilisation accru après traitement par rtPA dans une petite étude randomisée [398]; cet effet pourrait être renforcé par l'administration de microbulles [399]. Toutefois, une étude clinique randomisée a récemment été stoppée pour des raisons non communiquées.

Le rtPA IV pourrait également être bénéfique pour les infarctus cérébraux aigus même en cas d'administration au-delà des 3 heures, mais l'utilisation dans cette situation n'est pas recommandée en pratique courante. L'utilisation de techniques

d'imagerie multimodale pourrait être utile à sélectionner de bons candidats au traitement. Plusieurs importantes études observationnelles suggèrent l'existence d'une sécurité accrue, et possiblement d'une efficacité accrue, de l'utilisation du rtPA IV au-delà des trois heures, en se basant sur certains résultats d'imagerie très précis [135, 160, 400, 401]. Cependant, les données disponibles sur le mismatch, telles que définies par l'acquisition d'images multimodales au CT ou en IRM, sont trop limitées que pour guider l'utilisation de la thrombolyse en pratique courante (voir également le chapitre sur l'imagerie) [153].

Les patients, présentant une crise d'épilepsie concomitante au début de leur infarctus cérébral, ont été exclus des études cliniques sur la thrombolyse suite à la présence d'une possible confusion ou de possibles phénomènes de Todd post-ictal. Des études de séries de cas ont suggéré que la thrombolyse pourrait néanmoins être utilisée chez de tels patients lorsqu'il existe une preuve évidente d'infarctus cérébral aigu [389].

Des analyses post-hoc ont identifié les facteurs suivants comme des facteurs potentiellement associés à une élévation du risque de complications hémorragiques cérébrales après un traitement par rtPA [402];

- glycémie élevée
- antécédent de diabète
- sévérité initiale
- âge avancé
- long délai dans l'administration du traitement
- utilisation préalable d'aspirine
- antécédent d'insuffisance cardiaque congestive
- activité basse de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène
- violations du protocole établi par l'étude NINDS

Cependant, aucun de ces facteurs ne contrebalance l'effet bénéfique global du rtPA.

### **Autres thrombolytiques intraveineux**

L'utilisation de la streptokinase IV a été associée à un risque inacceptable d'hémorragies et de décès [403, 404]. La desmoteptase IV, administrée dans les 3 à 9 heures après un infarctus cérébral aigu chez des patients sélectionnés sur base de la présence d'un mismatch entre la DWI et la perfusion, fut associée à un plus haut taux de recanalisation et à un meilleur pronostic clinique, en comparaison au placebo, dans deux petites études randomisées [405, 406]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude de phase III, DIAS II (Desmoteptase in Acute Ischemic Stroke). Cependant, cet agent doit encore faire l'objet d'évaluations ultérieures.

### **Thrombolyse intra artérielle et thrombolyse combinée (IV+IA)**

La thrombolyse IA d'une occlusion proximale de l'ACM, réalisée dans les 6 heures, via la pro-urokinase (pUK), était significativement associée à un meilleur pronostic dans l'étude PROACT II (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [154]. De petites études supplémentaires randomisées ayant utilisé le pUK (PROACT I) ou l'urokinase (MELT) ainsi qu'une méta-analyse de PROACT I, PROACT II et MELT indiquent que la thrombolyse IA est bénéfique chez les patients avec une occlusion de l'ACM [407]. La pUK n'est cependant pas disponible, et en outre l'utilisation du rtPA n'est pas justifié en IA selon plusieurs études randomisées, néanmoins il existe des données issues d'études observationnelles et non randomisées existent [155, 408].

Une étude randomisée comparant le rtPA IV classique avec une approche combinée IV et IA (étude IMS3) est en cours [409].

Le traitement IA de l'occlusion du tronc basilaire, avec de l'urokinase ou du rtPA, existe depuis plus de 20 ans, mais n'a cependant jamais fait l'objet d'étude randomisée avec une réelle puissance statistique [410], bien que des résultats encourageants issus d'études observationnelles soient disponibles [411, 412]. Une analyse systématique n'a pas pu démontrer de différences significatives entre la thrombolyse IV ou IA dans le traitement des occlusions du tronc basilaire [413].

### **Dispositifs de recanalisation intra-artérielle**

L'étude MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) a évalué un dispositif IA apte à enlever un thrombus d'une artère intracrânienne. Le taux de recanalisation était de 48% (68/141) chez les patients qui avaient bénéficié de la mise en place du dispositif, dans les 8 heures suivant le début des symptômes [414]. Aucune étude randomisée avec des données concernant le pronostic n'est néanmoins disponibles concernant ces dispositifs.

### **Traitement antiplaquettaire**

Les résultats de deux importantes études randomisées, ouvertes et interventionnelles indiquent que l'utilisation de l'aspirine est sûre et efficace lorsqu'elle est débutée dans les 48 heures qui suivent l'infarctus cérébral [415, 416]. En valeur absolue, 13 patients supplémentaires, pour 1000 patients traités, étaient en vie et indépendants à la fin du suivi grâce au traitement. En outre, ce traitement augmentait la probabilité d'une récupération complète de l'infarctus cérébral (OR 1.06; IC 95% 1.01-1.11): ce qui signifiait que 10 patients de plus, pour 1000 traités, présentaient une récupération complète de leur infarctus cérébral. Le traitement antiplaquettaire était associé à un petit risque, mais significatif, de deux HIC symptomatiques pour 1000 patients traités, ce qui restait compensé par la réduction de 7 récurrences d'infarctus cérébral et d'une embolie pulmonaire pour 1000 patients traités.

Une étude randomisée en double-aveugle, versus placebo, a démontré que l'aspirine (325 mg), donnée une fois par jour, pendant 5 jours consécutifs, et débutée dans les 48 heures après le début de l'infarctus cérébral, ne réduisait significativement pas l'aggravation clinique de l'infarctus cérébral, en comparaison au placebo (RR 0.95; IC 95% 0.62-1.45) chez les patients avec un déficit moteur partiel [417].

L'utilisation de clopidogrel, de dipyridamole, ou d'une combinaison d'agents antiplaquettaires, à la phase aiguë des infarctus cérébraux, n'a jamais été évaluée.

Dans une étude de phase II en double-aveugle, l'abciximab, un inhibiteur de la glycoprotéine IIb-IIIa, provoquait une amélioration, mais non significative, du pronostic, évalué par l'échelle modifiée de Rankin (mRS), en comparaison au

placebo (OR 1.20; IC 95% 0.84-1.70) [418]. Une étude de phase III évaluant la sécurité et l'efficacité de l'abciximab a été interrompue prématurément, après l'enrôlement de 808 patients, suite à une augmentation du taux d'HIC symptomatiques ou fatales des patients ayant reçu l'abciximab (5.5% vs. 0.5%; P=0.002). Cette étude n'a, en outre, pas pu démontrer une amélioration du pronostic des patients traités avec l'abciximab [419].

### **Anticoagulation précoce**

Tant l'utilisation de l'HNF sous-cutanée (SC), à dose faible ou modérée [415]; que la nadroparine SC [420, 421], la certoparine SC [422], la tinzaparine SC [423], la daltéparine SC [424] ou la danaparoiide IV [425]; n'ont pas réussi à démontrer un effet globalement favorable de l'anticoagulation débutée dans les 24-48 heures après le début d'un infarctus cérébral. Les améliorations notées concernant le pronostic ou le taux de récurrence d'infarctus cérébral, étaient contrebalancées le plus souvent par une augmentation du nombre d'HIC. Une méta-analyse de 22 études a démontré que le traitement anticoagulant précoce était associé à une réduction de 9 récurrences d'infarctus cérébral, pour 1000 patients traités (OR 0.76; IC 95% 0.65-0.88), mais provoquait 9 HIC symptomatiques pour 1000 patients traités (OR 2.52; 95% CI 1.92-3.30) [426]. Cependant la qualité de ces études varie considérablement entre elles. Les anticoagulants testés étaient l'HNF classique, les HBPM, les héparinoïdes, les anticoagulants oraux et les inhibiteurs de la thrombine.

Peu d'études cliniques ont évalué le rapport entre les risques et les bénéfices d'une administration ultra-précoce d'HNF à la phase aiguë d'un infarctus cérébral. Dans une étude, des patients avec un infarctus cérébral non lacunaire et qui avaient été anti coagulé dans les 3 heures restaient plus souvent autonomes (38.9% vs. 28.6%; P=0.025), avait un taux de décès plus bas (16.8% vs. 21.9%; P=0.189), mais avait aussi plus d'HIC symptomatiques (6.2% vs. 1.4%; P=0.008) [427]. Dans l'étude RAPID (Rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage), les patients ayant reçu de l'HNF présentaient moins de récurrences précoces d'infarctus cérébral et avaient un taux similaire d'évènements hémorragiques sérieux, en comparaison aux patients ayant reçu de l'aspirine [428]. Dans le groupe de l'HNF, les complications ischémiques et hémorragiques étaient associées à des taux plasmatiques



inadéquats d'HNF. A la vue de ces résultats, la question de l'administration rapide d'HNF après le début des symptômes reste donc débattue [429, 430].

Les études randomisées n'ont pas pu identifier un bénéfice net de l'héparine pour un sous-type particulier d'infarctus cérébral. Une méta-analyse, restreinte aux patients ayant présenté un infarctus cérébral aigu d'origine cardio-embolique, a démontré que l'administration d'anticoagulants dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes, était associée à une réduction non significative du nombre de récurrences d'infarctus cérébral, sans provoquer une réelle réduction du nombre de décès ou de patients dépendants [431]. Malgré ce manque de preuves scientifiques, certains experts recommandent l'administration d'héparine à dose anticoagulante chez certains patients, tels que ceux ayant un infarctus cérébral d'origine cardio-embolique avec un haut risque de récurrence embolique, de dissection artérielle ou d'une sténose artérielle serrée pré-chirurgicale. Les contre-indications au traitement par héparine comprennent les infarctus de volume étendu (plus de 50 % du volume du territoire de l'ACM), une HTA incontrôlable et une atteinte micro vasculaire cérébrale sévère.

### ***Neuroprotection***

Aucun agent neuroprotecteur n'a pu démontrer une quelconque efficacité en termes de pronostic. De récentes études randomisées avec piègeurs de radicaux libres, le NXY-059 [432], ainsi qu'avec le sulfate de magnésium [433] ont été négatives. Une étude randomisée de phase III, contrôlée avec un placebo, étudiant l'effet du rtPA IV suivi d'un traitement antioxydant, à savoir l'acide urique, est actuellement en cours. Elle fait suite à une étude de phase II ayant démontré sa sécurité [434]. Une méta-analyse a suggéré un bénéfice modéré de la citocholine [435]; une étude clinique avec cet agent est d'ailleurs en cours.

### ***Œdème cérébral et hypertension intracrânienne***

#### **Recommandations**

- Une décompression chirurgicale, dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes est recommandée, chez les patients de moins de 60 ans et qui présentent un infarctus cérébral malin et évolutif, de l'ACM (**Catégorie I, Niveau**

**A)**

- Il est recommandé de recourir à une osmothérapie pour traiter une hypertension intracrânienne, avant une intervention neurochirurgicale lorsque cette dernière est envisagée (**Catégorie III, Niveau C**)
- Aucune recommandation ne peut être formulée concernant les traitements antipyrétiques pour les patients avec un infarctus associé à un effet de masse (**Catégorie IV, BPC**)
- Il est recommandé d'envisager une ventriculostomie ou une décompression chirurgicale en cas d'infarctus cérébelleux volumineux comprimant le tronc cérébral (**Catégorie III, Niveau C**)

L'œdème cérébral responsable d'un effet de masse est une cause probable de détérioration neurologique précoce et de décès chez les patients avec de larges infarctus supratentoriels. L'œdème cérébral, avec menace vitale, se développe habituellement entre le second et le cinquième jour après le début de l'infarctus cérébral, mais jusqu'à un tiers des patients peuvent présenter une détérioration neurologique dans les 24 heures qui suivent le début des symptômes [436, 437].

### **Traitement médical conservateur**

Le traitement médical conservateur, des patients avec un infarctus étendu associé à un important effet de masse et un œdème cérébral, est principalement basé sur des données issues d'études observationnelles. La prise en charge de base comprend un positionnement correct de la tête avec une élévation de celle-ci de 30° par rapport au corps, un contrôle des stimuli nociceptifs, un contrôle de la douleur, une oxygénation appropriée et une normalisation de la température corporelle. Lorsqu'un monitoring de la pression intracrânienne (PIC) est réalisable, la pression de perfusion cérébrale doit être maintenue au-dessus de 70 mmHg [438]. Le glycérol IV (4 x 250 ml ou 10% glycérol sur 30–60 minutes) ou le mannitol IV (25–50 g toutes les 3–6 heures) sont les traitements médicaux de première ligne lorsque des signes cliniques, voire radiologiques, d'œdème avec effet de masse, sont mis en évidence [439, 440]. Les solutions salines hypertoniques IV ont probablement une efficacité similaire [441]. Les solutions hypotoniques ainsi que les solutions glucosées doivent être évitées. La dexaméthasone et les corticostéroïdes ne sont pas efficaces [442]. Un bolus de

thiopental peut rapidement et significativement diminuer la PIC, mais ne peut pas être utilisé pour traiter des poussées aiguës. Les traitements barbituriques nécessitent une mesure continue de la PIC, un monitoring EEG ainsi qu'un contrôle continu des paramètres hémodynamiques, étant donné qu'une baisse significative de la pression artérielle peut survenir à tout moment lors de la mise en route d'un tel traitement.

## **Hypothermie**

Une hypothermie modérée (c'est-à-dire une température cérébrale maintenue entre 32 et 33°C) réduit la mortalité des patients avec un infarctus cérébral sylvien sévère, mais peut engendrer des effets secondaires graves, comme des élévations importantes de la PIC lors des remontées de la température [443, 444]. Dans une petite étude randomisée, il a été mis en évidence que la combinaison d'une hypothermie modérée (35°C) à une chirurgie décompressive était associée à un meilleur pronostic clinique que la chirurgie décompressive seule, bien que la différence n'était pas significative (P=0.08) [445].

## **Chirurgie décompressive**

*Infarctus sylvien*: Une analyse, regroupant les 93 patients inclus dans les études DECIMAL (*decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarcts*), DESTINY (*decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery*), et HAMLET (*hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial*), a démontré qu'il y avait, après un an, plus de patients avec un mRS  $\leq 4$  ou un mRS  $\leq 3$ , et également plus de survivants (NNT de 2, 4 et 2, respectivement), dans le groupe traité que dans le groupe contrôle [446, 447]. Il n'y avait aucune augmentation du nombre de patients dans un état végétatif (mRS = 5) dans le groupe des patients ayant survécu à la chirurgie. Les critères d'inclusion pour cette analyse combinée étaient: âge compris entre 18 et 60 ans, NIHSS > 15, altération de l'état de vigilance avec un score supérieur ou égal à 1 (point 1a du NIHSS), volume de l'infarctus supérieur ou égal à 50% du territoire de l'ACM au CT ou supérieur à 145 cm<sup>3</sup> en DWI sur l'IRM, et une inclusion dans les 45 heures après le début des symptômes (avec intervention chirurgicale dans les 48 heures). Le suivi du taux des survivants et de leur état fonctionnel au-delà de la

---

première année est toujours en cours dans les études DECIMAL et DESTINY [447].

Une revue systématique de 12 études rétrospectives et observationnelles a mis en évidence qu'un âge supérieur à 50 ans est un facteur prédictif de mauvais pronostic. Le délai avant de réaliser l'intervention chirurgicale, le côté de l'infarctus, la présence de signes cliniques d'engagement avant la chirurgie, et l'implication d'autres territoires vasculaires, ne modifiaient pas contre pas significativement le pronostic [448].

*Infarctus cérébelleux:* la ventriculostomie ainsi que la chirurgie décompressive sont considérées comme les traitements de choix pour les infarctus cérébelleux avec effet de masse significatif, bien qu'il n'existe aucune étude randomisée concernant le choix d'un recours à de telles procédures. Tout comme dans les infarctus supratentoriels avec effet de masse, l'intervention chirurgicale doit être réalisée avant que les signes d'engagement ne soient présents. Le pronostic parmi les survivants peut être très bon, y compris pour les patients qui étaient comateux avant l'intervention chirurgicale.

## Prévention et prise en charge des complications

### Recommandations

- Il est recommandé de traiter, avec des antibiotiques appropriés, les infections survenant dans le décours d'un AVC (**Catégorie IV, BPC**)
- L'administration prophylactique d'antibiotiques n'est pas recommandée, en outre la lévofloxacine peut être délétère à la phase aiguë des infarctus cérébraux (**Catégorie II, Niveau B**)
- La réintroduction précoce d'une hydratation ainsi que l'utilisation de compressions pneumatiques intermittentes des membres inférieurs, afin de réduire l'incidence de TVP, sont recommandées (**Catégorie IV, BPC**)
- Une mobilisation précoce des patients est recommandée afin de prévenir des complications telles que les pneumonies sur fausse déglutition, les TVP, et les escarres de décubitus (**Catégorie IV, BPC**)
- Il est recommandé d'envisager l'utilisation de faibles doses d'HNF (SC) ou

d'HBPM pour les patients à haut risque de TVP et d'embolie pulmonaire  
**(Catégorie I, Niveau A)**

- L'utilisation d'antiépileptiques est recommandée afin de prévenir les récurrences de crises d'épilepsie survenues après un AVC. **(Catégorie I, Niveau A)**. L'usage prophylactique d'antiépileptiques n'est pas recommandé chez les patients avec un AVC récent et qui n'ont présenté aucune crise comitiale **(Catégorie IV, BPC)**
- Une évaluation du risque de chutes est recommandée pour chaque patient victime d'un AVC **(Catégorie IV, BPC)**
- Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés chez les patients ayant présenté un AVC et présentant un risque de chutes **(Catégorie II, Niveau B)**
- Les bisphosphonates (alendronate, étidronate et risédronate) sont recommandés chez les femmes avec des antécédents de fractures **(Catégorie II, Niveau B)**
- En cas d'incontinence urinaire post-AVC, une évaluation ainsi qu'une prise en charge spécialisées sont recommandées **(Catégorie III, Niveau C)**
- Une évaluation de la déglutition est recommandée bien qu'il n'y ait pas suffisamment de données que pour recommander une approche thérapeutique spécifique **(Catégorie III, BPC)**
- Les compléments alimentaires oraux ne sont recommandés que pour les patients avec un AVC sans dysphagie et qui présentent un état de malnutrition **(Catégorie II, Niveau B)**
- La mise en place d'une alimentation précoce (dans les 48 heures), par sonde naso-gastrique (NG), est recommandée pour les patients avec un AVC et une dysphagie **(Catégorie II, Niveau B)**
- Il est recommandé de ne pas envisager d'alimentation entérale par gastrostomie percutanée pendant les 2 premières semaines qui suivent le début de l'AVC **(Catégorie II, Niveau B)**

### ***Pneumopathies d'inhalation***

Les pneumonies bactériennes représentent une des complications les plus sévères de l'AVC [449]. Elles sont principalement causées par une fausse route [450]. Les fausses routes sont fréquentes chez les patients avec des troubles de la vigilance et chez ceux qui présentent une dysphagie. L'alimentation orale doit donc être retirée jusqu'à ce qu'on ait pu prouver que le patient soit capable de déglutir normalement quelques quantités d'eau, et qu'il soit capable de tousser normalement sur demande. L'alimentation entérale, par sonde NG ou par gastrostomie percutanée, peut permettre d'éviter une pneumonie d'inhalation, malgré le fait que le reflux de liquides, une stase alimentaire, un réflexe de toux diminué et l'immobilisation du patient soient autant de facteurs qui majorent le risque de faire une pneumonie d'aspiration. Des changements fréquents de la position du malade dans son lit ainsi que des séances de kinésithérapie (physiothérapie) respiratoire peuvent aussi prévenir les pneumonies d'aspiration. L'état relatif immunosuppression, dans lequel se retrouve le patient suite à son affection cérébrale, contribue au développement d'infections survenant dans le décours de l'AVC [451, 452]. L'administration prophylactique de lévofloxacine (500mg/100 ml/jour durant 3 jours) n'est pas supérieure à la prise en charge optimale habituelle des infections survenant chez les patients avec un AVC sans origine septique, son utilisation est même associée à un plus mauvais pronostic à 90 jours (OR 0.19; IC 95% 0.04-0.87; P=0.03) [453].

### ***Thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire***

Il est classiquement admis que le risque de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) peut être diminué grâce à une hydratation et une mobilisation précoces. Bien que les compressions pneumatiques intermittentes des membres inférieurs soient efficaces dans la prévention des TVP chez les patients opérés, leur efficacité dans l'AVC reste non prouvée [454]. Chez les patients présentant un infarctus cérébral, de faibles doses d'HBPM réduisent l'incidence des TVP (OR 0.34; IC 95% 0.19-0.59) et l'incidence d'EP (OR 0.36; IC 95% 0.15-0.87), sans augmenter le risque d'HIC (OR 1.39; IC 95% 0.53-3.67), ni le risque d'hémorragie extracérébrale (OR 1.44; IC 95% 0.13-16), avec un NNT de 7 et de 38 pour les TVP et les EP respectivement. Par contre, de faibles doses d'HNF diminuent le risque thrombotique (OR 0.17; IC 95% CI 0.11-0.26), ne majorent pas de manière statistiquement significative le risque d'HIC (OR 1.67; IC 95% 0.97-2.87) mais ne préviennent pas la survenue d'EP (OR

---

0.83, IC 95% 0.53-1.31) [455]. Néanmoins, une prophylaxie via de l'HNF SC (5000 UI, en deux doses quotidiennes) ou de faibles doses d'HBPM sont indiquées chez les patients avec un risque élevé de TVP ou d'EP (par exemple en cas d'immobilisation, de diabète, d'obésité ou d'antécédent d'AVC) [456, 457].

### ***Escarres de décubitus***

Pour les patients à haut risque de développer des escarres, l'utilisation de surfaces de soutien spécifiques, les changements fréquents de position des malades, le maintien d'une nutrition optimale et l'hydratation de la peau de la région sacrée, constituent des stratégies préventives appropriées [458]. La peau des patients incontinents doit rester sèche en permanence. Pour les patients à très haut risque, des matelas à eau ou à air doivent être utilisés.

### ***Crises d'épilepsie***

Les crises d'épilepsie partielles ou secondairement généralisées peuvent survenir à la phase aiguë des infarctus cérébraux. Les médications antiépileptiques habituelles doivent être utilisées selon les recommandations générales des crises d'épilepsie. Il n'existe par contre aucune preuve de l'utilité d'un traitement anti comitial prophylactique prescrit en l'absence de survenue de toute crise.

### ***Agitation***

L'agitation et la confusion peuvent être une conséquence de l'AVC aigu, mais peuvent également être la conséquence de complications, telles qu'une fièvre, une hypovolémie ou une infection. Un traitement approprié de la cause sous-jacente doit précéder tout type de sédation ou traitement antipsychotique.

### ***Chutes***

Les chutes sont courantes (jusqu'à 25%) après un AVC, tant à la phase aiguë [459], que durant la rééducation [460], ou qu'au long-terme [461]. Les facteurs favorisant les chutes chez les patients ayant survécu à un AVC [462] comprennent les troubles cognitifs, la dépression, la polymédication et les troubles sensoriels [463, 464]. Une approche préventive multidisciplinaire qui se concentre sur les facteurs de risque personnels et environnementaux s'avère bénéfique durant la rééducation générale

des malades [465, 466]. Il existe une incidence de 5% de traumatismes sévères [459], dont les fractures de hanche (lesquelles sont 4 fois plus fréquentes que chez les sujets du même âge n'ayant pas présenté d'AVC [467]) et sont associées à un mauvais pronostic [468]. La réalisation d'exercices [469], les suppléments calciques [470] et de bisphosphonates [471], améliorent la résistance de l'os et diminuent le taux de fractures chez les patients avec un AVC. Les protecteurs de hanche peuvent réduire l'incidence des fractures de hanche pour les groupes de patients à haut risque et institutionnalisés, mais les preuves sont moins évidentes en ce qui concerne leur utilisation à domicile [472].

### ***Infections urinaires et incontinence urinaire***

La majorité des infections urinaires, acquises à l'hôpital, sont associées à l'utilisation de cathéters intra-vésicaux [473]. Les sondages intermittents ne sont pas associés à une réduction du risque infectieux. Dès qu'une infection urinaire est décelée, les antibiotiques appropriés doivent être utilisés. Par ailleurs, afin d'éviter des résistances bactériennes, les prophylaxies antibiotiques doivent être évitées.

L'incontinence urinaire est courante après un AVC, en particulier chez les sujets âgés, plus débilisés et avec des troubles cognitifs [474]. De récentes estimations suggèrent une prévalence de 40 à 60% à la phase aiguë des AVC, parmi lesquels 25% restent incontinents à la sortie de l'hôpital et 15% le sont toujours après un an [475]. L'incontinence urinaire est un puissant facteur prédictif de mauvais pronostic fonctionnel, même en tenant compte de l'âge et de l'état fonctionnel antérieur [476]. Des évaluations structurées et des prises en charge kinésithérapiques sont associées à une amélioration des taux de continence à la fois pour les patients hospitalisés et pour les patients ambulatoires [475, 477]. Toutefois, les études interventionnelles restent insuffisantes en nombre et en qualité que pour pouvoir établir des recommandations spécifiques [478].

### ***Dysphagie et alimentation***

La dysphagie oropharyngée survient dans près de 50% des cas d'AVC avec une hémiparésie [479]. La prévalence de la dysphagie est plus élevée au stade aigu de l'AVC, puis diminue autour de 15% à 3 mois [480]. La dysphagie est associée à une



incidence plus importante de complications médicales ainsi qu'à une mortalité générale accrue [479].

L'arrêt ou la diminution des apports alimentaires oraux peut aggraver l'état catabolique dans lequel peuvent se trouver les patients présentant un AVC. L'estimation du taux de malnutrition varie de 7 à 15% [481, 482] à l'admission et de 22 à 35% à deux semaines [483]. Parmi les patients nécessitant une rééducation au long cours, la prévalence de la malnutrition peut atteindre 50% [484]. La malnutrition est un facteur prédictif de mauvais pronostic fonctionnel [485] et d'accroissement de la mortalité [486, 487]. Cependant, l'utilisation systématique de compléments alimentaires n'améliore pas le pronostic et ne réduit pas le taux de complications [488]. Il n'existe aucune étude, avec une puissance statistique suffisante, ayant étudié l'utilisation de compléments alimentaires chez les patients avec un AVC et présentant un risque élevé de malnutrition.

Concernant les patients avec une dysphagie persistante, les options pour une nutrition entérale comprennent l'alimentation par sonde NG ou par gastrostomie percutanée. Une étude, ayant comparé la mise en route d'une alimentation précoce (délai médian de 48 heures après l'AVC) ou tardive (après une semaine), par sonde NG, n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice apporté par l'alimentation précoce, bien qu'il existait une tendance, non significative, dans la réduction du nombre de décès dans le groupe ayant bénéficié de la mise en place précoce de la sonde NG [488]. Dans une étude ancillaire ayant comparé l'alimentation par sonde NG à celle par gastrostomie percutanée, dans les 30 jours, il fut démontré que l'alimentation par gastrostomie n'était pas plus efficace que par sonde NG, et était même potentiellement dangereuse [488]. L'alimentation par gastrostomie a également été étudiée dans des études avec des patients ayant une dysphagie persistante à long-terme. Deux de ces études, qui avaient comparé l'alimentation par gastrostomie et par sonde NG, ont mis en évidence une tendance en faveur de la gastrostomie sur l'amélioration de la nutrition, bien que cette amélioration n'était pas statistiquement significative [489, 490]. D'autres études qui ont étudié la qualité de vie n'ont pas pu démontré que celle-ci était améliorée par l'alimentation par gastrostomie [491, 492].

## **Rééducation**

Même lorsque la prise en charge de l'infarctus cérébral est optimale, y compris en cas de thrombolyse, moins d'un patient sur trois récupère complètement de son infarctus cérébral [387]. La rééducation a pour but de permettre aux patients avec une ou plusieurs incapacités d'atteindre et de maintenir un état physique, intellectuel, psychologique et/ou social optimaux [493]. Les buts de la rééducation peuvent changer entre une simple réduction minimale des séquelles, jusqu'à la mise en place de traitements plus complexes, conçus pour encourager le patient à une participation la plus active possible.

### **Caractéristiques de la rééducation**

#### **Recommandations**

- L'admission dans une UNV est recommandée pour les patients avec un AVC aigu afin de bénéficier d'une rééducation multidisciplinaire et coordonnée (**Catégorie I, Niveau A**)
- La mise en route précoce d'une rééducation est recommandée (**Catégorie III, Niveau C**)
- Il est recommandé d'envisager une sortie rapide de l'UNV des patients avec un déficit moyen à modéré, et médicalement stables, afin de leur proposer une rééducation ambulatoire, et assurée par une équipe multidisciplinaire avec une très bonne connaissance de la pathologie neurovasculaire (**Catégorie I, Niveau A**)
- Il est recommandé de poursuivre la rééducation, après la sortie de l'hôpital, pendant un an après la survenue de l'AVC (**Catégorie II, Niveau A**)
- Il est recommandé d'augmenter la durée et l'intensité de la rééducation (**Catégorie II, Niveau B**)

Une des caractéristique clé des UNV est la mise en place d'une rééducation réalisée par une équipe multidisciplinaire spécialisée [494]. L'étude « *Stroke Unit Trialists' Collaboration* » [61] a montré que le taux de survie ainsi que le pronostic fonctionnel des malades étaient améliorés lorsqu'ils étaient traités dans un service spécialement dédié à la prise en charge des AVC, et que les effets bénéfiques de ces UNV s'observaient encore au long cours, les contrôles à 5 et 10 ans ayant même encore

---

réussi à démontrer une persistance de l'efficacité initiale [495] [496]. Les implications sociales et financières d'une hospitalisation prolongée ont motivé les différents services à faciliter le retour rapide des patients à domicile. L'existence d'une équipe multidisciplinaire et qualifiée dans la prise en charge des AVC, dont le but est de favoriser une sortie rapide du patient de l'hôpital, et comprenant (au minimum) une infirmière, un kinésithérapeute et un ergothérapeute, peut significativement réduire le nombre de jours d'hospitalisation [497] des patients avec un AVC et qui ont un déficit moyen ou modéré à l'entrée [498]. Toutefois, ces services doivent être très spécialisés étant donnée que la mortalité était sensiblement accrue dans une étude où les patients, une fois sortis, ne bénéficiaient plus que d'une simple rééducation à l'extérieur [499].

Une méta-analyse a démontré que la poursuite d'une rééducation, durant la première année qui suit la sortie de l'hôpital, réduit le risque de détérioration fonctionnelle et améliore les activités de la vie quotidienne (AVQ) [500]. La rééducation doit comprendre de l'ergothérapie, de la kinésithérapie et l'existence d'équipes multidisciplinaires. Enfin aucune décision définitive ne doit être formulée concernant les modalités optimales du type de rééducation.

### ***Début, durée et intensité de la rééducation***

Le moment idéal pour débiter la rééducation n'est pas clairement défini. Les défenseurs d'une rééducation précoce citent les preuves émanant de la neuro-imagerie fonctionnelle [501] et des études sur des animaux [502, 503] qui ont défini que la période immédiate suivant l'infarctus cérébral est le moment idéal pour commencer la rééducation. Le début précoce de la rééducation est une composante clé de la prise en charge des UNV [61], mais il existe un manque de consensus sur la définition d'une rééducation « précoce ». Les études ayant comparé les rééducations commençant « précocement » ou « tardivement » ont mis en évidence que le pronostic était amélioré lorsque la rééducation était débutée dans les 20 à 30 jours [504, 505]. La plupart des complications immédiates des AVC (TVP, escarres, spasticité, constipation et pneumonie d'aspiration) sont liées à l'immobilisation [506], dès lors, la mobilisation est une composante fondamentale de la rééducation précoce. Le moment optimal pour débiter la mobilisation n'est pas clair, mais en tout

cas la mobilisation réalisée dans les tous premiers jours est bien tolérée [507]. Des résultats préliminaires de l'étude AVERT, sur l'instauration d'une rééducation dans les 24 heures, suggèrent que celle-ci est bien tolérée et n'augmente pas le nombre d'effets secondaires [508].

Il existe peu d'études portant sur la rééducation réalisée au-delà de la première année après l'AVC, dès lors les données sont insuffisantes que pour établir des recommandations sur la rééducation au cours de cette période [509].

Une rééducation plus intensive, en particulier en ce qui concerne le temps de travail sur les AVQ, est associée à une amélioration du pronostic fonctionnel [510, 511]. Une revue systématique des études, portant sur les traitements de rééducation visant à l'amélioration de la fonction du membre supérieur, suggère également une relation dose-dépendante, bien que l'hétérogénéité des études incluses dans l'analyse n'exclut pas la possibilité d'un effet d'échantillon [512]. Les plus grands bénéfices étaient observés dans les études portant sur les exercices des membres inférieurs et sur l'apprentissage général des AVQ.

Le type d'organisation et la qualité de la prise en charge pourraient être encore plus importants que le nombre absolu d'heures consacrées à la rééducation [513]. Une étude, ayant comparé une équipe multidisciplinaire spécialement dédiée à la prise en charge des AVC à une équipe de rééducation classique, a démontré que l'équipe spécialisée dans la prise en charge des AVC permettaient d'obtenir de meilleurs résultats en terme de pronostic, tout en consacrant moins, et de manière significative, d'heures de séances de rééducation [514].

### ***Composants de la rééducation***

#### **Recommandations**

- La kinésithérapie est recommandée, mais le type optimal de kinésithérapie reste peu clair (**Catégorie I, Niveau A**)
- L'ergothérapie est recommandée, mais le type optimal de kinésithérapie reste peu clair (**Catégorie I, Niveau A**)
- Bien que l'évaluation des déficits de communication soit recommandée, il n'existe

pas assez de donnée que pour recommander des traitements spécifiques  
**(Catégorie III, BPC)**

- Il est recommandé de donner des informations au malade et à ses proches, mais les données scientifiques ne soutiennent pas l'utilisation d'une unité mobile de prise en charge des AVC, pour tous les patients **(Catégorie II, Niveau B)**
- Il est recommandé d'envisager une rééducation pour tous les patients victimes d'AVC, cependant il n'existe que peu de données concernant l'attitude appropriée à adopter pour les patients les plus sévèrement touchés **(Catégorie II, Niveau B)**
- Alors que la recherche de troubles cognitifs paraît sensée, les données sont insuffisantes que pour préconiser des traitements spécifiques **(Catégorie I, Niveau A)**
- Il est recommandé de dépister un syndrome dépressif durant l'hospitalisation des malades ainsi qu'en ambulatoire **(Catégorie II, Niveau B)**
- Les traitements médicamenteux ainsi que les traitements non médicamenteux sont recommandés afin d'améliorer l'humeur des patients **(Catégorie I, Niveau A)**
- Les traitements médicamenteux doivent être envisagés pour traiter l'hypersensibilité émotionnelle post-AVC **(Catégorie II, Niveau B)**
- Les médicaments tricycliques ou antiépileptiques, sont recommandés pour traiter les douleurs neurogènes post-AVC de certains patients **(Catégorie III, Niveau B)**
- Il est recommandé d'envisager l'utilisation de toxine botulinique pour la spasticité post-AVC, cependant les bénéfices fonctionnels restent incertains **(Catégorie III, Niveau B)**

Les résultats des études sur les UNV favorisent le recours à des équipes multidisciplinaires ou des équipes avec une expertise dans la prise en charge des AVC [515]. La composition de ces équipes n'a pas été formellement décrite, mais comporte généralement des neurologues vasculaires, du personnel infirmier, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes ainsi que des orthophonistes.

### **Kinésithérapie**

Il n'existe aucun modèle clairement supérieur à un autre de type de kinésithérapie dans la rééducation des AVC [516, 517], néanmoins certaines preuves vont plutôt dans le sens d'interventions particulières. Plusieurs groupes ont démontré que la force peut être augmentée d'une manière dose-dépendante, sans augmenter la spasticité [512]. La stimulation électrique fonctionnelle peut augmenter la force, mais l'effet sur le pronostic clinique reste incertain [518].

Une revue systématique n'a pas démontré d'efficacité de la rééducation sur tapis roulant pour améliorer la marche [519]. La rééducation électromécanique de la marche en combinaison avec la rééducation physique classique pourrait être plus efficace que la kinésithérapie classique seule [520]. Il n'existe que peu de données pour soutenir l'utilisation d'orthèses et de dispositifs d'assistance [521].

L'état de forme physique cardiovasculaire peut se détériorer durant la période de récupération de l'AVC. Cette altération de la condition physique peut diminuer la capacité de rééducation active et est par ailleurs un marqueur de risque de survenue de nouveaux événements ultérieurs [522]. Les méta-analyses ont démontré que les exercices d'aérobique peuvent améliorer les capacités physiques individuelles des patients avec un déficit moyen à modéré [522].

Les techniques de contrainte impliquent des exercices intensifs orientés sur la tâche à réaliser par le membre parétique, en excluant le membre non parétique. L'étude EXCITE a mis en évidence des résultats positifs de cette technique dans les 3 à 9 mois suivant la survenue de l'AVC, dans un groupe de patients médicalement stables, avec parfois même des bénéfices observés au niveau du membre supérieur et persistant au-delà d'un an [523].

## **Ergothérapie**

Une revue systématique, de neuf études ayant comparé la réalisation d'AVQ grâce à l'ergothérapie et sans, a démontré que l'ergothérapie améliorait le pronostic fonctionnel [524]. Les données ne permettent cependant pas de conclure sur le type optimal d'ergothérapie à réaliser.

Une méta-analyse d'ergothérapies réalisées en-dehors de l'hôpital a démontré une amélioration des performances dans la capacité de réalisation des AVQ. Les effets

les plus importants étaient observés pour les patients les plus âgés et lors de l'utilisation d'interventions avec des objectifs clairement définis [525]. Les types d'ergothérapies basées sur des activités de loisir n'améliorent pas la capacité de réalisation des AVQ. Une étude portant sur de l'ergothérapie réalisée chez les résidents d'une maison de repos et de soins et ayant présenté un AVC, a démontré une moindre détérioration fonctionnelle des patients traités [526]. Aucune étude contrôlée n'a pu démontrer l'efficacité de l'ergothérapie au-delà d'un an après l'AVC.

### **Traitements orthophoniques**

Les traitements d'orthophonie (TO) peuvent aider les patients à garder une déglutition optimale et peuvent les aider à communiquer. Deux études sur les TO conventionnels utilisés dans la dysphagie n'ont pas démontré de différence significative avec les soins habituels [527]. Une étude, ayant comparé des instructions écrites simples, établies pour évaluer les niveaux d'intervention d'orthophonie requis en cas de dysphagie, n'a pas pu démontrer une différence dans les pronostics entre les groupes [528].

L'aphasie et la dysarthrie sont des troubles fréquents après un AVC et ils influencent sensiblement la qualité de vie [529]. Une revue systématique, des TO entrepris pour les dysarthries observées en cas de lésion cérébrale non évolutive (AVC et traumatismes crâniens), n'a pas pu mettre en évidence une preuve quelconque, de qualité suffisante, en faveur d'un bénéfice apporté par les TO [530]. En parallèle, une revue systématique des TO de l'aphasie [531] a relaté des données de qualité insuffisante que pour recommander des interventions formelles ou informelles. Les études incluses dans cette étude étaient des études portant sur des patients ambulatoires et avait une durée moyenne de traitement de 3 mois. Enfin elles ne donnaient que peu d'informations concernant la rééducation réalisée à la phase aiguë dans les services hospitaliers. Deux autres méta-analyses d'études avec une méthodologie plus faible ont conclu que l'amélioration de la parole est plus importante si les TO sont initiés précocement [532, 533]. Quelques rares données semblent suggérer une possible utilisation des traitements basés sur la contrainte pour ces patients aphasiques [534, 535].

### **Transfert des patients et délivrance des informations**

Une récente revue systématique ayant comparé la prise en charge des patients via un service spécialisé dans leur transfert transfert, et sans, n'a pas démontré d'amélioration dans la réalisation des AVQ, ni dans l'état de santé subjectif du patient ou de ses proches [536]. Une analyse d'un sous-groupe de patients a révélé que l'effet positif d'un service spécialisé dans le transfert des patients, était observé pour les sujets jeunes, en cas de déficit moins sévère et lors d'une motivation importante, concernant la rééducation, de la part du service.

Une communication inadéquate des informations médicales est un facteur prédictif d'une mauvaise qualité de vie des patients et de leurs proches [537]. Il existe quelques preuves quant au fait que fournir en même temps les informations médicales tout en expliquant les choses, améliore le niveau des connaissances et est plus efficace que de ne communiquer que les informations [538]. Etant donné que le patient bénéficie d'une rééducation, après l'hôpital, réalisée en ambulatoire, l'implication des proches dans la rééducation devient de plus en plus importante. La formation des proches dans certains niveaux de la prise en charge des malades réduit les coûts individuels et améliore la qualité de vie [539].

### **Autres type de rééducation**

Suivant les buts bien spécifiques, variables d'un patient à l'autre, la mise en place de nombreuses autres thérapies peut être tout à fait justifiée. Ceux-ci comprennent les diététiciens, les orthoptistes (spécialistes paramédicaux de la vision binoculaire) et les assistants sociaux. Bien qu'il n'existe que peu de recherche spécifique dans ces domaines, certains auteurs ont déclaré que ces professionnels peuvent participer à la création d'un environnement « enrichi » pour le patient, ce qui peut l'encourager dans ses activités de rééducation [540].

### **Troubles cognitifs**

Les troubles cognitifs sont courants après un AVC et influencent la qualité de vie. Jusqu'à présent, il n'existe aucune preuve de l'efficacité des cliniques spécifiques de rééducation mnésique [541]. Le renforcement cognitif en travaillant sur les troubles de l'attention n'a pas engendré une amélioration significative de mesures des AVQ [542]. La rééducation de la négligence spatiale a amélioré les scores de détérioration



associés à ces troubles, mais n'a pas pu démontré d'effet sur les performances dans la réalisation des AVQ [543]. Peu d'études ont évalué les stratégies de rééducation de l'extinction visuelle et de l'apraxie, dès lors aucune conclusion ne peut être tirée [544].

### ***Sexualité***

La sexualité peut être perturbée après un AVC. Outre les limitations physiques inhérentes à l'AVC et les affections vasculaires associées, les effets secondaires des médicaments peuvent aussi jouer un rôle [545]. Il paraît justifié de discuter de la sexualité et de l'intimité du patient avec lui [546]. Les moyens de soutien et d'informations doivent être importants: en effet, beaucoup de patients craignent qu'une reprise d'une activité sexuelle peut favoriser une récurrence d'AVC [547].

### ***Complications compromettant la rééducation***

La rééducation peut être compromise par certaines complications, lesquelles peuvent d'ailleurs être de puissants facteurs prédictifs de mauvais pronostic fonctionnel et de mortalité accrue. Les complications habituellement rencontrées durant la rééducation comprennent la dépression, les douleurs d'épaule, les chutes, les troubles urinaires et les pneumonies d'aspiration [548]. Certaines d'entre elles ont déjà été détaillées dans le chapitre sur la prévention des complications.

### ***Dépression post-AVC***

La dépression post-AVC est associée à de mauvais résultats de la rééducation et ultérieurement à un mauvais pronostic [549, 550]. En pratique clinique, seulement une minorité de patients dépressifs sont diagnostiqués et encore moins sont traités [551]. Parmi les survivants d'AVC, on a noté jusque 33% de patients dépressifs, pour 13% dans une population contrôle du même âge [552], cependant les estimations fiables, de l'incidence et de la prévalence de la dépression post-AVC dans des études de cohorte, restent limitées [550]. Les facteurs prédictifs d'une dépression post-AVC durant la rééducation sont: les handicaps physiques, les troubles cognitifs et la sévérité de l'AVC [550]. Il n'existe aucun consensus sur la méthode optimale de dépistage et de diagnostic des dépressions post-AVC. Les échelles d'évaluation classiques de la dépression pourraient être inefficaces chez les patients avec une

aphasie ou des troubles cognitifs [553, 554].

Les antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ainsi que les hétérocycliques peuvent améliorer l'humeur après un AVC [555, 556], cependant il existe moins de preuve évidente que ces médicaments puissent engendrer une rémission complète en cas de dépression majeure ou bien alors puissent prévenir une dépression post-AVC. Les ISRS sont mieux tolérés que les hétérocycliques [557]. Il n'existe aucune preuve suffisante que pour prescrire de la psychothérapie pour traiter ou prévenir une dépression post-AVC [558], bien qu'une telle approche puisse améliorer l'humeur. Par ailleurs, il existe un manque sérieux de preuve de l'impact du traitement d'une dépression post-AVC sur la rééducation ainsi que sur le pronostic fonctionnel.

L'hypersensibilité émotionnelle est un symptôme angoissant pour les patients ainsi que leurs proches. Les ISRS peuvent réduire ces accès d'hypersensibilité émotionnelle, bien que leurs effets sur la qualité de vie restent peu clairs [559].

### ***Douleur et spasticité***

Les douleurs d'épaule post-AVC sont fréquentes [560], en particulier chez les patients avec un handicap fonctionnel du membre supérieur et un mauvais état fonctionnel général. Elles sont associées à un mauvais pronostic. Les mouvements passifs du membre parétique peuvent parfois prévenir cette affection [561]. Les stimulations électriques sont couramment utilisées, bien que leur efficacité n'ait jamais été prouvée [562]. Une revue systémique faite par la Cochrane n'a pas pu trouver suffisamment de données que pour recommander l'utilisation d'orthèses pour les sublaxations d'épaule, bien qu'il existait une tendance, non significative, en faveur d'une efficacité des maintiens du membre supérieur parétique [563].

La lamotrigine et la gabapentine peuvent être envisagées en cas de douleurs neurogènes [564]. Elles sont bien tolérées, mais il faut toujours tenir compte d'éventuels effets secondaires cognitifs.

La spasticité rencontrée à la phase chronique peut sérieusement perturber les AVQ ainsi que la qualité de vie [565]. Les traitements kinésithérapiques, la relaxation, les attelles et les soutiens sont couramment employés, mais les preuves manquent

toujours [566]. Les traitements pharmacologiques à base de toxine botulinique ont des effets prouvés sur le tonus musculaire des membres supérieurs et inférieurs, mais leur bénéfice fonctionnel éventuel a été moins étudié [567-569]. Les traitements oraux restent d'usage limité étant donné leurs effets secondaires [570].

### ***Eligibilité pour la rééducation***

Un important facteur prédictif du pronostic de la rééducation est la sévérité initiale de l'AVC [549]. Les handicaps pré-AVC constituent aussi clairement un important facteur influençant le pronostic [571]. D'autres facteurs, comme le sexe [572], l'étiologie de l'AVC [573], l'âge [574] et la topographie de la lésion [575] ont tous été étudiés comme de potentiels facteurs prédictifs du pronostic de la rééducation; toutefois, il n'existe aucune preuve que ces facteurs, non modifiables, doivent influencer les décisions concernant la rééducation [576]. La prise en charge, dans un centre spécialisé en rééducation neurologie vasculaire, améliore le pronostic de l'AVC, et ce quel que soit l'âge du patient, son sexe et la sévérité de son AVC [61].

La décision de ne pas proposer de rééducation au patient sur base de la présence d'une dépendance préexistante à l'AVC reste un sujet contentieux [577, 578]. Les patients qui présentaient des troubles cognitifs ou physiques très sévères ont toujours été exclus des études de rééducation, dès lors l'interprétation des résultats de ces études, pour ces groupes de malade, doit donc rester très prudente [579]. Quelques rares données semblent suggérer qu'une rééducation active permettrait aux patients sévèrement touchés de rentrer néanmoins à domicile [580, 581]. Pour les patients incapables de participer activement à la rééducation, la réalisation de mouvements passifs, afin de prévenir la spasticité et les escarres, a été recommandée [2].

## **Annexe**

*Comité de rédaction des recommandations de l'ESO (EUSI)*

Président: Werner Hacke, Heidelberg, Allemagne

Co-Présidents: Marie-Germaine Bousser, Paris, France; Gary Ford, Newcastle, Royaume-Uni

*Education, admission et salle d'urgences*

Co-Présidents: Michael Brainin, Krems, Autriche; José Ferro, Lisbonne, Portugal

Membres: Charlotte Cordonnier, Lille, France; Heinrich P. Mattle, Berne, Suisse; Keith Muir, Glasgow, Royaume-Uni; Peter D. Schellinger, Erlangen, Allemagne

Aide significative apportée par: Isabel Henriques, Lisbonne, Portugal

*Unités de soins de Neurologie Vasculaire*

Co-Présidents: Hans-Christoph Diener, Essen, Allemagne; Peter Langhorne, Glasgow, Royaume-Uni

Membres: Antony Davalos, Barcelone, Espagne; Gary Ford, Newcastle, Royaume-Uni; Veronika Skvortsova, Moscou, Russie

*Imagerie et Diagnostic*

Co-Présidents: Michael Hennerici, Mannheim, Allemagne; Markku Kaste, Helsinki, Finlande

Membres: Hugh S. Markus, Londres, Royaume-Uni; E. Bernd Ringelstein, Münster, Allemagne; Rüdiger von Kummer, Dresden, Allemagne; Joanna Wardlaw, Edinburgh, Royaume-Uni

Aide significative apportée par: Dr. Oliver Müller, Heidelberg, Allemagne

*Prévention*

Co-Présidents: Philip Bath, Nottingham, Royaume-Uni; Didier Leys, Lille, France

Membres: Álvaro Cervera, Barcelone, Espagne; László Csiba, Debrecen, Hongrie; Jan Lodder, Maastricht, Pays-Bas; Nils Gunnar Wahlgren, Stockholm, Suède

*Traitement Général*

Co-Présidents: Christoph Diener, Essen, Allemagne; Peter Langhorne, Glasgow, Royaume-Uni

Membres: Antony Davalos, Barcelone, Espagne; Gary Ford, Newcastle, Royaume-Uni

Uni; Veronika Skvortsova, Moscou, Russie

*Traitement de la phase aiguë et des complications*

Co-Présidents: Angel Chamorro, Barcelone, Espagne; Bo Norrving, Lund, Suède

Membres: Valerica Caso, Perugia, Italie; Jean-Louis Mas, Paris, France; Victor Obach, Barcelone, Espagne; Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Lars Thomassen, Bergen, Norvège

*Rééducation*

Co-Présidents: Kennedy Lees, Glasgow, UK; Danilo Toni, Rome, Italie

Membres: Stefano Paolucci, Rome, Italie; Juhani Sivenius, Kuopio, Finlande; Katharina Stibrant Sunnerhagen, Göteborg, Suède; Marion F. Walker, Nottingham, Royaume-Uni

Aide significative apportée par: Dr. Yvonne Teuschl, Dr. Isabel Henriques, Dr. Terence Quinn

Nous tenons à remercier le Dr Michael Shaw pour son aide à la préparation de ce manuscrit.

## Tableaux

**Tableau 1:** Catégories des niveaux de preuves des moyens diagnostics et thérapeutiques [582]

	Classification du niveau de preuve pour les moyens diagnostics	Classification du niveau de preuve pour les moyens thérapeutiques
Catégorie 1	Etude prospective réalisée sur un nombre important de patients avec le critère suspecté étudié, utilisant la technique « gold standard » pour l'évaluation de ce critère, avec une évaluation en aveugle, permettant ainsi une évaluation la plus appropriée de la précision diagnostique	Etude clinique prospective, avec un échantillon de puissance statistique significative, randomisée, contrôlée, et avec une évaluation en aveugle des objectifs étudiés dans une population bien représentative; ou alors revue systématique de plusieurs études cliniques prospectives, avec un échantillon de puissance statistiquement significative, randomisées, contrôlées, et avec une évaluation en aveugle des objectifs étudiés dans une population bien représentative. Les points suivants sont requis: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. randomisation des patients</li> <li>b. objectif(s) primaire(s) clairement défini(s)</li> <li>c. critères d'inclusion et d'exclusion clairement définis</li> <li>d. estimation adéquate du nombre de patients perdus de vue et de crossovers suffisamment bas afin de minimiser les biais potentiels; et</li> <li>e. description correcte des caractéristiques de base des différents groupes étudiés et mise en avant de leur équivalence significative ou ajustements statistiques significatifs en cas de différence</li> </ul>
Catégorie II	Etude prospective d'un petit groupe de patients avec le critère suspecté étudié, ou alors étude rétrospective avec une bonne méthodologie et un large groupe de patients ayant le critère étudié et déjà clairement établi (par le « gold standard »), comparé à un groupe large de	Etude prospective d'une cohorte appariée, avec une population représentative, une évaluation en aveugle, et qui rencontre tous les critères détaillés ci-dessus, sauf un, repris aux points « a. à e. » d'une étude randomisée et contrôlée d'une population représentative

sujets contrôles, avec une évaluation en aveugle, permettant ainsi une évaluation la plus appropriée de la précision diagnostique

Catégorie III	Preuves établies par une étude rétrospective où tant les sujets étudiés que les sujets contrôles font partie d'un petit groupe de sujets, et où les tests ont été évalués en aveugle	Tout autre type d'études contrôlées (y compris les cohortes historiques de patients contrôles ou les patients eux-mêmes servant de contrôle) dans une population représentative, avec une évaluation des objectifs faite indépendamment du traitement du patient
Catégorie IV	Preuves émanant d'études non contrôlées, d'études de séries de cas, d'études de cas, ou d'opinion d'experts	Preuves émanant d'études non contrôlées, d'études de séries de cas, d'études de cas, ou d'opinion d'experts

---

---

**Tableau 2:** Définitions des niveaux de recommandations [582]

---

Niveau A	Recommandations établies comme utiles/prédictives ou non utiles/prédictives pour un moyen diagnostic, ou recommandations établies comme efficaces, inefficaces ou dangereuses en ce qui concerne un moyen thérapeutique; nécessite au moins une étude consistante de Catégorie I, ou au moins deux études consistantes de Catégorie II
Niveau B	Recommandations établies comme utiles/prédictives ou non utiles/prédictives pour un moyen diagnostic, ou recommandations établies comme efficaces, inefficaces ou dangereuses en ce qui concerne un moyen thérapeutique; nécessite au moins une étude consistante de Catégorie II, ou des preuves fiables de Catégorie III
Niveau C	Recommandations établies comme utiles/prédictives ou non utiles/prédictives pour un moyen diagnostic, ou recommandations établies comme efficaces, inefficaces ou dangereuses en ce qui concerne un moyen thérapeutique; nécessite au moins deux études de Catégorie III
Pratique médicale Recommandée ( <i>Good Clinical Practice</i> [BPC])	Recommandations de la meilleure pratique clinique recommandée basée sur l'expérience du groupe ayant établis les recommandations. Habituellement basée sur des preuves de Catégorie IV

---



---

**Tableau 3:** Diagnostics d'urgence à réaliser à la phase aiguë des AVC

---

**Chez tous les patients**

---

- 1 Imagerie cérébrale: CT ou IRM
  - 2 ECG
  - 3 *Tests de laboratoire*  
Numération de la formule sanguine, Temps de Prothrombine ou INR, PTT  
Electrolytes, Glycémie  
CRP ou vitesse de sédimentation  
Biochimie avec tests hépatiques et fonction rénale
- 

**Selon l'indication**

---

- 4 Echographie-Doppler couleur des vaisseaux extra- et intracrâniens
  - 5 ARM ou CTA
  - 6 DWI et IRM de perfusion ou CT de perfusion
  - 7 Echocardiographie (ETT et/ou ETO)
  - 8 Radiographie du thorax
  - 9 Oxymétrie pulsée et analyse des gaz artériels
  - 10 Ponction lombaire
  - 11 EEG
  - 12 Analyses toxicologiques
-

**Tableau 4:** Conditions requises recommandées pour les centres prenant en charge les AVC aigus

UNV « primaires »	UNV « spécialisées »
Disponibilité 24h sur 24 d'un CT	IRM / ARM / CTA
Existence de protocoles thérapeutiques interventionnels, incluant un protocole sur le rtPA IV, disponibles 24h sur 24, 7 jours sur 7	ETO
Collaboration étroite entre les neurologues, les internistes et les spécialistes de la rééducation	Angiographie cérébrale
Personnel infirmier qualifié et spécialisé	DTC
Rééducation multidisciplinaire précoce, comprenant des orthophonistes, des ergothérapeutes et des kinésithérapeutes	Echographie-Doppler couleur extra- et intracrânienne
Examens ultrasonographiques réalisés dans les 24 heures (y compris le DTC)	Consultations spécialisée en neuroradiologie, neurochirurgie et chirurgie vasculaire (et également les réseaux de télémédecine)
ETT	Chirurgie carotidienne
Examens de laboratoire (incluant les paramètres de coagulation)	Angioplastie et stenting
Monitoring de la pression artérielle, ECG, saturation en oxygène, glycémie et température corporelle	Monitoring automatisé de l'oxymétrie pulsée et de la pression artérielle au lit du malade
Monitoring automatisé ECG au lit du malade	Existence de réseaux facilitant la mise en route de la rééducation afin de fournir une prise en charge continue, incluant une collaboration avec les centres de rééducation extérieurs

**Tableau 5:** Test de laboratoires généraux et spécifiques selon le type d'infarctus cérébral et l'étiologie suspectée

Pour tous les patients		Formule sanguine complète, électrolytes, glycémie, lipides, créatinine, CRP ou VS
Thrombophlébites d'hypercoagulabilité	cérébrales, état	Recherche de thrombophilie, antithrombine III, mutations des facteurs 2 (prothrombine) et 5 (Leyden) de la coagulation, facteur 8 de la coagulation, protéines C et S, anticorps anti-phospholipides, D-dimères et homocystéine
Troubles de la coagulation		INR, aPTT, fibrinogène, etc.
Vasculite ou affection systémique		Analyse du liquide céphalo-rachidien, recherche d'auto-anticorps, recherche d'anticorps anti-VIH ou PCR du VIH, syphilis, borréliose, tuberculose, mycoses, analyses toxicologique (recherche de drogues illicites), hémocultures
Suspicion de troubles génétiques, tels que les mitochondriopathies (MELAS), CADASIL, l'anémie falciforme, la maladie de Fabry, cavernomatose multiple, etc.		Tests génétiques

**Tableau 6:** NNT pour prévenir un AVC par an chez les patients qui doivent bénéficier d'une chirurgie pour une sténose de carotide interne (adapté à partir de [583] et [339])

<b>Maladie</b>	<b>NNT pour éviter un AVC par an</b>
Asymptomatique (60–99%)	85
Symptomatique (70–99%)	27
Symptomatique (50–69%)	75
Symptomatique (>50%) chez les hommes	45
Symptomatique (>50%) chez les femmes	180
Symptomatique (>50%) > 75 ans	25
Symptomatique (>50%) < 65 ans	90
Symptomatique (>50%) < 2 semaines après l'évènement	25
Symptomatique (>50%) > 12 semaines après l'évènement	625
Symptomatique ( $\leq$ 50%)	Pas de bénéfice

**Tableau 7:** Réductions du RR (=RRR), du RA (=RRA) et NNT pour éviter un événement vasculaire majeur par an chez les patients sous traitement anti-thrombotique (adapté à partir de [319, 322, 583])

Maladie	Traitement	% de la RRR	% de la RRA	NNT pour éviter un événement par an
Infarctus cérébral ou AIT non cardio-embolique	aspirine / placebo	13	1.0	100
	aspirine + DIP / placebo	28	1.9	53
	aspirine + DIP / aspirine	18	1.0	104
	clopidogrel / placebo	23	1.6	62
	clopidogrel / aspirine	10	0.6	166
FA (prévention primaire)	warfarine / placebo	62	2.7	37
	aspirine / placebo	22	1.5	67
FA (prévention secondaire)	warfarine / placebo	67	8	13
	aspirine / placebo	21	2.5	40

DIP: dipyridamole

**Tableau 8:** RRR, RRA et NNT pour éviter un événement vasculaire majeur par an chez les patients avec une modification de leur(s) facteur(s) de risque vasculaire (adapté de [288, 290, 294, 583])

Condition clinique	Traitement	% de la RRR	% de la RRA	NNT pour éviter un événement par an
Population générale avec HTA	Antihypertenseurs	42	0.4	250
Population générale avec majoration du risque vasculaire	IEC	22	0.65	154
AVC / AIT avec HTA	Antihypertenseurs	31	2.2	45
AVC / AIT avec pression artérielle normale	IEC ± diurétiques	24	0.85	118
AVC / AIT	Statines	16	0.44	230
	Arrêt du tabac	33	2.3	43

**Tableau 9:** Risque d'AVC ou de décès selon les études randomisées ayant comparé le traitement endovasculaire et le traitement chirurgical des patients avec une sténose carotidienne sévère (données « intention-to-treat »)

Pronostic	Tout AVC ou décès dans les 30 jours		AVC avec répercussion fonctionnelle ou décès dans les 30 jours		AVC ipsilateral dans les 30 jours	
	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)	CAS n (%)	CEA n (%)
CAVATAS [347]	25 (10.0)	25 (9.9)	16 (6.4)	15 (5.9)	6 <sup>†</sup>	10+
SAPPHIRE [346]	8 (4.8)	9 (5.4)	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
SPACE [345, 584]	46 (7.7)	38 (6.5)	29 (4.8)	23 (3.9)	4 (0.7)*	1 (0.2)*
EVA3S [344]	25 (9.6)	10 (3.9)	9 (3.4)	4 (1.5)	2 (0.6)*	1 (0.3)*

<sup>†</sup>: Durée du suivi: 1.95 années en moyenne; \*: après 6 mois

## References

Les références importantes pour les sujets particuliers sont précisées avec un astérisque.

- 1 European Stroke Initiative: European stroke initiative recommendations for stroke management. European stroke council, european neurological society and european federation of neurological societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
- 2 The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European stroke initiative recommendations for stroke management – update 2003. *Cerebrovascular Disease* 2003;16:311-337.
- 3 Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W: Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part i: Spontaneous intracerebral haemorrhage. The european stroke initiative writing committee and the writing committee for the eusi executive committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294-316.
- 4 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- 5 Brainin M, Bornstein N, Boysen G, Demarin V: Acute neurological stroke care in europe: Results of the european stroke care inventory. *Eur J Neurol* 2000;7:5-10.
- 6 Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z: 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;366:1773-1783.
- 7 O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- 8 \*\*\* Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF: Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: The american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
- 9 Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL: Aha scientific statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the ad hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks, stroke council, american heart association. *Stroke* 1999;30:2502-2511.
- 10 Alberts MJ, Hademenos G, Latchaw RE, Jagoda A, Marler JR, Mayberg MR, Starke RD, Todd HW, Viste KM, Girgus M, Shephard T, Emr M, Shwayder P, Walker MD: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain attack coalition. *JAMA* 2000;283:3102-3109.
- 11 Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD:



---

Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

12 Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan LR, Kresowik TF, Matchar DB, Toole J, Easton JD, Adams HP, Jr., Brass LM, Hobson RW, 2nd, Brott TG, Sternau L: Guidelines for carotid endarterectomy: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american heart association. *Stroke* 1998;29:554-562.

13 Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forsting F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond K, Ringelstein B, Ringleb PA: Primär- und sekundärprävention der zerebralen ischämie; in Diener HC (ed Leitlinien für diagnostik und therapie in der neurologie. Stuttgart, New York, Thieme, 2005, vol 3. überarbeitet und erweiterte Auflage

14 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A: Acc/aha/esc guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-2150.

15 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council: Cosponsored by the atherosclerotic peripheral vascular disease interdisciplinary working group; cardiovascular nursing council; clinical cardiology council; nutrition, physical activity, and metabolism council; and the quality of care and outcomes research interdisciplinary working group: The american academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.

16 Hacke W, Kaste M, Skyhoj Olsen T, Orgogozo JM, Bogousslavsky J: European stroke initiative (eusi) recommendations for stroke management. The european stroke initiative writing committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607-623.

17 Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association council on stroke: Co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention: The american academy of neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

18 The National Board of Health and Welfare: Swedish national guidelines for the management of stroke, version for health and medical personnel 2000. 2000:Article number: 2002-2102-2001.

19 Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A: Helsingborg declaration 2006 on european stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:231-241.

20 Kwan J, Hand P, Sandercock P: A systematic review of barriers to delivery of thrombolysis for acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:116-121.

- 21 Evenson KR, Rosamond WD, Morris DL: Prehospital and in-hospital delays in acute stroke care. *Neuroepidemiology* 2001;20:65-76.
- 22 Ferro J, Melo T, Oliveira V, Crespo M, Canhão P, Pinto A: An analysis of the admission delay of acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:72-75.
- 23 Moser D, Kimble L, Alberts M, Alonzo A, Croft J, Dracup K, Evenson K, Go A, Hand M, Kothari R, Mensah G, Morris D, Pancioli A, Riegel B, Zerwic J: Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke (a scientific statement from the american heart association council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006;114:168-182.
- 24 Gil Nunez AC, Vivancos Mora J: Organization of medical care in acute stroke: Importance of a good network. *Cerebrovasc Dis* 2004;17 Suppl 1:113-123.
- 25 Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy R: A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract* 2005;14:408-412.
- 26 Chang K, Tseng M, Tan T: Prehospital delay after acute stroke in kaohsiung, taiwan. *Stroke* 2004;35:700-704.
- 27 Yu R, San Jose M, Manzanilla B, Oris M, Gan R: Sources and reasons for delays in the care of acute stroke patients. *J Neurol Sci* 2002;199:49-54.
- 28 Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Kerr F, Dewey H: The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke* 2007;38:2765-2770.
- 29 Wein TH, Staub L, Felberg R, Hickenbottom SL, Chan W, Grotta JC, Demchuk AM, Groff J, Bartholomew LK, Morgenstern LB: Activation of emergency medical services for acute stroke in a nonurban population: The t.L.L. Temple foundation stroke project. *Stroke* 2000;31:1925-1928.
- 30 Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J: Calling emergency medical services for acute stroke: A study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:19-23.
- 31 Mandelzweig L, Goldbourt U, Boyko V, Tanne D: Perceptual, social, and behavioral factors associated with delays in seeking medical care in patients with symptoms of acute stroke. *Stroke* 2006;37:1248-1253.
- 32 Montaner J, Vidal C, Molina C, Alvarez-Sabin J: Selecting the target and the message for a stroke public education campaign: A local survey conducted by neurologists. *Eur J Epidemiol* 2001;17:581-586.
- 33 Porteous GH, Corry MD, Smith WS: Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care* 1999;3:211-216.
- 34 DeLemos CD, Atkinson RP, Croopnick SL, Wentworth DA, Akins PT: How effective are "community" stroke screening programs at improving stroke knowledge and prevention practices? Results of a 3-month follow-up study. *Stroke* 2003;34:e247-249.
- 35 Agyeman O, Nedeltchev K, Arnold M, Fischer U, Remonda L, Isenegger J, Schroth G, Mattle H: Time to admission in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:963-966.
- 36 Harraf F, Sharma AK, Brown MM, Lees KR, Vass RI, Kalra L: A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *BMJ* 2002;325:17-21.
- 37 Schneider A, Pancioli A, Khoury J, Rademacher E, Tuchfarber A, Miller R, Woo D, Kissela B, Broderick J: Trends in community knowledge of the warning signs and risk factors for stroke. *JAMA* 2003;289:343-346.

- 
- 38 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Kappeler L, Mattle H: Low awareness of transient ischemic attacks and risk factors of stroke in a swiss urban community. *J Neurol* 2007;254:179-184.
- 39 Müller-Nordhorn J, Nolte C, Rossnagel K, Jungehülsing G, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich S: Knowledge about risk factors for stroke. A population-base survey with 28 090 participants. *Stroke* 2006;37:946-950.
- 40 Parahoo K, Thompson K, Cooper M, Stringer M, Ennis E, McCollam P: Stroke: Awareness of the signs, symptoms and risk factors-a population-based survey. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:134-140.
- 41 Evci E, Memis S, Ergin F, Beser E: A population-based study on awareness of stroke in turkey. *Eur J Neurol* 2007;14:517-522.
- 42 Sug Yoon S, Heller R, Levi C, Wiggers J, Fitzgerald P: Knowledge of stroke risk factors, warning symptoms, and treatment among an australian urban population. *Stroke* 2001;32:1926-1930.
- 43 Pandian J, Jaison A, Deepak S, Kalra G, Shamsher S, Lincoln D, Abraham G: Public awareness of warning symptoms, risk factors, and treatment of stroke in northwest india. *Stroke* 2005;36:644-648.
- 44 DuBard C, Garrett J, Gizlice Z: Effect of language on heart attack and stroke awareness among U.S. Hispanics. *Am J Prev Med* 2006;30:189-196.
- 45 Luiz T, Moosmann A, Koch C, Behrens S, Daffertshofer M, Ellinger K: [optimized logistics in the prehospital management of acute stroke]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36:735-741.
- 46 Schmidt N, Huwel J, Weisner B: [causes of a prolonged prehospital phase in patients admitted to a stroke unit.Can it be influenced by campaigns to educate the public?]. *Nervenarzt* 2005;76:181-185.
- 47 Alberts M, Perry A, Dawson D, Bertels C: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. *Stroke* 1992;23:352-356.
- 48 Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley EC J, Levy D, Marler J: Urgent therapy for acute stroke. Effects of a stroke trial on untreated patients. *Stroke* 1994;25:2132-2137.
- 49 Hodgson C, Lindsay P, Rubini F: Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke* 2007;38:2115-2122.
- 50 Morgenstern L, Staub L, Chan W, Wein T, Bartholomew L, King M, Felberg R, Burgin W, Groff J, Hickenbottom S, Saldin K, Demchuk A, Kalra A, Dhingra A, Grotta J: Improving delivery of acute stroke therapy: The tll temple foundation stroke project. *Stroke* 2002;33:160-166.
- 51 Morgenstern L, Bartholomew L, Grotta J, Staub L, King M, Chan W: Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:2198-2202.
- 52 Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC: Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (hopsto). *Stroke* 2005;36:1512-1518.
- 53 Kwan J, Hand P, Sandercock P: Improving the efficiency of delivery of thrombolysis for acute stroke: A systematic review. *QJM* 2004;97:273-279.

- 
- 54 Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M: Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:262-266.
- 55 Billings-Gagliardi S, Fontneau NM, Wolf MK, Barrett SV, Hademenos G, Mazor KM: Educating the next generation of physicians about stroke: Incorporating stroke prevention into the medical school curriculum. *Stroke* 2001;32:2854-2859.
- 56 Wang M, Lavine S, Soukiasian H, Tabrizi R, Levy M, Giannotta S: Treating stroke as a medical emergency: A survey of resident physicians' attitudes toward «brain attack» and carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2001;48:1109-1115.
- 57 Derex L, Adeleine P, Nighoghossian N, Honnorat J, Trouillas P: Factors influencing early admission in a french stroke unit. *Stroke* 2002;33:153-159.
- 58 Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, Hill MD, Buchan AM: Why are stroke patients excluded from tpa therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology* 2001;56:1015-1020.
- 59 Camerlingo M, Casto L, Corsori B, Ferraro B, Gazzaniga G, Partziguian T, Signore M, Panagia C, Fascendini A, Cesana BM, Mamoli A: Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* 2001;22:357-361.
- 60 Nor A, Mc Allister C, Louw S, Dyker A, Davis M, Jenkinson D, Ford G: Agreement between ambulance paramedic- and physician –recorded neurological signs using the face arm speech test (fast) in acute stroke patients. *Stroke* 2004;35:1355-1359.
- 61 \*\*\* Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000197.
- 62 Stroke Unit Trialists' Collaboration: A systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997;314:1151-1159.
- 63 Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler J: Time of hospital presentation in patients with acute stroke. *Arch Intern Med* 1993;153:2558-2561.
- 64 Harbison J, Massey A, Barnett L, Hodge D, Ford GA: Rapid ambulance protocol for acute stroke. *Lancet* 1999;353:1935.
- 65 Sobesky J, Frackowiak M, Zaro Weber O, Hahn M, Möller-Hatmann W, Rudolf J, Neveling M, Grond M, Schmulling S, Jacobs A, Heiss W: The cologne stroke experience: Safety and outcome in 450 patients treated with intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:56-65.
- 66 Thomas SH, Kociszewski C, Schwamm LH, Wedel SK: The evolving role of helicopter emergency medical services in the transfer of stroke patients to specialized centers. *Prehosp Emerg Care* 2002;6:210-214.
- 67 Svenson J, O'Connor J, Lindsay M: Is air transport faster? A comparison of air versus ground transport times for interfacility transfers in a regional referral system. *Air Med, J* 2006;25:170-172.
- 68 Silliman S, Quinn B, Huggert V, Merino J: Use of a field-to-stroke center helicopter transport program to extend thrombolytic therapy to rural residents. *Stroke* 2003;34:729-733.
- 69 Diaz M, Hendey G, Winters R: How far is by air? The derivation of an air: Ground coefficient. *J Emerg Med* 2003;24:199-202.
- 70 Diaz M, Hendey G, Bivins H: When is helicopter faster? A comparison of helicopter and ground ambulance transport times. *J Trauma* 2005;58:148-153.
- 71 Silbergleit R, Scott P, Lowell M, Silbergleit R: Cost-effectiveness of helicopter transfer of stroke patients for thrombolysis. *Acad Emerg Med* 2003;10:966-972.

- 72 Shafqat S, Kvedar J, Guanci M, Chang Y, Schwamm L: Role for telemedicine in acute stroke: Feasibility and reliability of remote administration of the nih stroke scale. *Stroke* 1999;30:2141–2145.
- 73 Wiborg A, Widder B: Teleneurology to improve stroke care in rural areas: The telemedicine in stroke in swabia (tess) project. *Stroke* 2003;34:2951-2956.
- 74 Handschu R, Littmann R, Reulbach U, Gaul C, Heckmann J, Neundorfer B, Scibor M: Telemedicine in emergency evaluation of acute stroke: Interrater agreement in remote video examination with a novel multimedia system. *Stroke* 2003;34:2842-2846.
- 75 Wang S, Lee S, Pardue C, Ramsingh D, Waller J, Gross H, 3rd NF, Hess D, Adams R: Remote evaluation of acute ischemic stroke: Reliability of national institutes of health stroke scale via telestroke. *Stroke* 2003;34:188-191.
- 76 Audebert H, Kukla C, Clarmann von Claranau S, Kuhn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein G, Haberl R, Horn M: Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: The telemedical pilot project for integrative stroke care (tempis) in bavaria. *Stroke* 2005;36:287-291.
- 77 Audebert H, Kukla C, Vatankhah B, Glotzler B, Schenkel J, Hofer S, Fürst A, Haberl R: Comparison of tissue plasminogen activator administration management between telestroke network hospitals and academic stroke centers: The telemedical pilot project for integrative stroke care in bavaria, germany. *Stroke* 2006;37:1822–1827.
- 78 Hess DC, Wang S, Hamilton W, Lee S, Pardue C, Waller JL, Gross H, Nichols F, Hall C, Adams RJ: Reach: Clinical feasibility of a rural telestroke network. *Stroke* 2005;36:2018-2020.
- 79 Schwab S, Vatankhah B, Kukla C, Hauchwitz M, Bogdahn U, Furst A, Audebert HJ, Horn M: Long-term outcome after thrombolysis in telemedical stroke care. *Neurology* 2007;69:898-903.
- 80 Audebert H, Schenkel J, Heuschmann P, Bogdahn U, Haberl R: Effects of the implementation of a telemedical stroke network: The telemedic pilot project for integrative stroke care (tempis) in bavaria, germany. *Lancet Neurol* 2006;5:742-748.
- 81 Schwamm L, Rosenthal E, Hirshberg A, Schaefer P, Little E, Kvedar J, Petkovska I, Koroshetz W, Levine S: Virtual telestroke support for the emergency department evaluation of acute stroke. *Acad Emerg Med* 2004;11:1193-1197.
- 82 Bélvis R, Cocho D, Martí-Fàbregas, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo M, Pons j, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta J: Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:96-101.
- 83 de la Ossa NP, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, Guerrero C, Abilleira S, Davalos A: Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008;70:1238-1243.
- 84 Giles MF, Rothwell PM: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-1072.
- 85 Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (sos-tia): Feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
- 86 \*\*\* Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, Mehta Z: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack

---

and minor stroke on early recurrent stroke (express study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.

87 Kwan J, Sandercock P: In-hospital care pathways for stroke: A cochrane systematic review. *Stroke* 2003;34:587-588.

88 Suzuki M, Imai A, Honda M, Kobayashi K, Ohtsuka S: Role of a critical pathway for door-to-ct-completion interval in the management of acute ischemic stroke patients in the emergency room. *Keio J Med* 2004;53:247-250.

89 Mehdiratta M, Woolfenden A, Chapman K, Johnston D, Schulzer M, Beckman J, Teal P: Reduction in iv t-PA door to needle times using an acute stroke triage pathway. *Can J Neurol Sci* 2006;33:214-216.

90 NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke. Experience at eight centers and implications for community practice and patient care. The national institute of neurological disorders and stroke (ninds) rt-pa stroke study group. *Stroke* 1997;28:1530-1540.

91 Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, Meltzer NM, Mergendahl WC, Munn JW, Prentiss SM, Sand C, Saver JL, Eigel B, Gilpin BR, Schoeberl M, Solis P, Bailey JR, Horton KB, Stranne SK: Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of care: A policy statement from the american heart association/american stroke association expert panel on emergency medical services systems and the stroke council. *Stroke* 2007;38:3097-3115.

92 Alberts M, Latchaw R, Selman W, Shephard T, Hadley M, Brass L, Koroshetz W, Marler J, Booss J, Zorowitz R, Croft J, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley C, Connors J, Rose-DeRenzy J, Emr M, Warren M, Walker M: Brain attack coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the brain attack coalition. *Stroke* 2005;36:1597-1616.

93 Douglas VC, Tong DC, Gillum LA, Zhao S, Brass LM, Dostal J, Johnston SC: Do the brain attack coalition's criteria for stroke centers improve care for ischemic stroke? *Neurology* 2005;64:422-427.

94 Alvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J: "stroke code". Shortening the delay in reperfusion treatment of acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc)* 1999;113:481-483.

95 Lindsberg P, Häppölä O, Kallela M, Valanne L, Kuisma M, Kaste M: Door to thrombolysis: Er reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology* 2006;67:334-336.

96 Hamidon B, Dewey H: Impact of acute stroke team emergency calls on in-hospital delays in acute stroke care. *J Clin Neurosci* 2007;14:831-834.

97 Goldstein L, Simel D: Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391-2402.

98 Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA: Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* 2003;34:71-76.

99 Hand P, Kwan J, Lindley R, Dennis M, Wardlaw J: Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: The brain attack study. *Stroke* 2006;37:769-775.

100 Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA: The recognition of stroke in the emergency room (rosier) scale: Development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727-734.

- 
- 101 Mitchell J, Ballard D, Whisnant J, Ammering C, Samsa G, Matchar D: What role do neurologists play in determining the costs and outcomes of stroke patients? *Stroke* 1996;27:1937-1943.
- 102 Goldstein L, Matchar D, Hoff-Lindquist J, Samsa G, Study HRVS: Neurologist care is associated with increased testing but improved outcomes. *Neurology* 2003;61:792-796.
- 103 Tilley B, Lyden P, Brott T, Lu M, Levine S, Welch K: Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group. *Arch Neurol* 2007;30:676-682.
- 104 Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J: Improved reliability of the nih stroke scale using video training. Ninds tpa stroke study group. *Stroke* 1994;25:2220-2226.
- 105 Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M: Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: The gugging swallowing screen. *Stroke* 2007;38:2948-2952.
- 106 Leys D, Ringelstein EB, Kaste M, Hacke W: The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:344-352.
- 107 LaMonte MP, Bahouth MN, Hu P, Pathan MY, Yarbrough KL, Gunawardane R, Crarey P, Page W: Telemedicine for acute stroke: Triumphs and pitfalls. *Stroke* 2003;34:725-728.
- 108 Wu O, Langhorne P: The challenge of acute-stroke management: Does telemedicine offer a solution? *International Journal of Stroke* 2006;1:201-207.
- 109 Ronning OM, Guldvog B, Stavem K: The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: A controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:631-634.
- 110 Seenan P, Long M, Langhorne P: Stroke units in their natural habitat: Systematic review of observational studies. *Stroke* 2007;38:1886-1892.
- 111 Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A: Stroke-unit care for acute stroke patients: An observational follow-up study. *Lancet* 2007;369:299-305.
- 112 Walsh T, Cotter S, Boland M, Greally T, O'Riordan R, Lyons D: Stroke unit care is superior to general rehabilitation unit care. *Ir Med J* 2006;99:300-302.
- 113 Launois R, Giroud M, Megnigbeto AC, Le Lay K, Presente G, Mahagne MH, Durand I, Gaudin AF: Estimating the cost-effectiveness of stroke units in france compared with conventional care. *Stroke* 2004;35:770-775.
- 114 Epifanov Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schoffski O, Hennerici M, Back T: Costs of acute stroke care on regular neurological wards: A comparison with stroke unit setting. *Health Policy* 2007;81:339-349.
- 115 Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L: Alternative strategies for stroke care: Cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:196-203.
- 116 \*\*\* Brady BK, McGahan L, Skidmore B: Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:15-21.
- 117 Moodie M, Cadilhac D, Pearce D, Mihalopoulos C, Carter R, Davis S, Donnan G: Economic evaluation of australian stroke services: A prospective, multicenter study comparing dedicated stroke units with other care modalities. *Stroke* 2006;37:2790-2795.

- 
- 118 Dewey HM, Sherry LJ, Collier JM: Stroke rehabilitation 2007: What should it be? *International Journal of Stroke* 2007;2:191-200.
- 119 Langhorne P, Pollock A: What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002;31:365-371.
- 120 Teasell R, Foley N, Bhogal S, Bagg S, Jutai J: Evidence-based practice and setting basic standards for stroke rehabilitation in Canada. *Top Stroke Rehabil* 2006;13:59-65.
- 121 Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E: Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing* 2005;34:324-330.
- 122 Fryback D, Thornbury J: The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;88-94.
- 123 Schramm P, Schellinger P, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach J, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K: Comparison of perfusion CT and CTA source images with PWI and DWI in patients with acute stroke < 6 h. *Stroke* 2004;35:1562-1568.
- 124 Barber P, Hill M, Eliasziw M, Demchuk A, Warwick Pexman J, Hudon M, Tomanek A, Frayne R, Buchan A: Neuroimaging of the brain in acute ischemic stroke: A comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1528-1533.
- 125 Hand P, Wardlaw J, Rowat A, Haisma J, Lindley R, Dennis M: MR brain imaging in patients with acute stroke - feasibility and patient-related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1525-1527.
- 126 \*\*\* The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- 127 \*\*\* Wardlaw J, Keir S, Dennis M: The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *JNNP* 2003;74:77-81.
- 128 \*\*\* Kidwell C, Chalela J, Saver J, S S, Hill M, Demchuk A, Butman J, Patronas N, Alger J, Latour L, Luby M, Baird A, Leary M, Tremwel M, Ovbiagele B, Fredieu A, Suzuki S, Villablanca J, Davis S, Dunn B, Todd J, Ezzeddine M, Haymore J, Lynch J, Davis L, Warach S: Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
- 129 \*\*\* Schellinger PD, Fiebach JB: Intracranial hemorrhage: The role of magnetic resonance imaging. *Neurocrit Care* 2004;1:31-45.
- 130 Wardlaw J, Seymour J, Cairns J, Keir S, Lewis S, Sandercock P: Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life. *Stroke* 2004;35:2477-2483.
- 131 \*\*\* von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, Bozzao L, Manelfe C, Meier D, Hacke W: Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography. *Radiology* 2001;219:95-100.
- 132 von Kummer R, Allen K, Holle R, Bozzao L, Bastianello S, Manelfe C, Bluhmki E, Ringleb P, Meier D, Hacke W: Acute stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997;205:327-333.
- 133 Barber P, Demchuk A, Zhang J, Buchan A: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy: *Lancet*, 2000, 355, pp 1670-1674.



- 
- 134 Wardlaw J, Mielke O: Early signs of brain infarction at ct: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review. *Radiology* 2005;235:444-453.
- 135 Chalela J, Kidwell C, Nentwich L, Luby M, Butmann J, Demchuk A, Hill M, Patronas N, Latour L, Warach S: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison. *Lancet* 2007;369:293-298.
- 136 Wardlaw J, West T, Sandercock P, Lewis S, Mielke O: The international stroke trials collaborative group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation. *JNNP* 2003;74:452-458.
- 137 von Kummer R: Effect of training in reading ct scans on patient selection for ecass ii: *Neurology*, 1998, 51 (Suppl 3), pp S50-S52.
- 138 Wardlaw J, Farrall A, Perry D, von Kummer R, Mielke O, Moulin T, Ciccone A, Hill M: Factors influencing detection of early ct signs of cerebral ischaemia – an internet-based, international, multi-observer study. *Stroke* 2007;38:1250-1256.
- 139 von Kummer R, Meyding-Lamadé U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K: Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:9-15.
- 140 Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, Forsting M, von Kummer R: Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with ct. *J Neuroimaging* 2004;14:42-48.
- 141 Dzialowski I, Weber J, Klotz E, Göricke S, Dörfler A, Forsting M, von Kummer R: Ct monitoring of ischemic brain tissue water content during middle cerebral artery occlusion and reperfusion. *Radiology* 2007;243:720-726.
- 142 Hill M, Rowley H, Adler F, Eliasiewicz M, Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Roberts H, Dillon W, Fischbein N, Firszt C, Schulz G, Buchan A: Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using aspects. *Stroke* 2003;34:1925-1931.
- 143 Patel S, Levine S, Tilley B, Grotta J, Lu M, Frankel M, Haley E, Brott T, Broderick J, Horowitz S, Lyden P, Lewandowski C, Marler J, Welch K: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001;286:2830-2838.
- 144 \*\*\* Dimigen M, Keir S, Dennis M, Wardlaw J: Long-term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:104-108.
- 145 Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno F, Schaefer P, Furie K, Chang Y, Rordorf G, Schwamm L, Gonzalez R, Koroshetz W: “footprints” of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted mri study. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:177-186.
- 146 Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell C, Alger J, Thomalla G, Eckert B, Wittkugel O, Weiller C, Zeumer H, Röther J: Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke* 2004;35:514-519.
- 147 Oppenheim C, Lamy C, Touze E, Calvet D, Hamon M, Mas JL, Meder JF: Do transient ischemic attacks with diffusion-weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1782-1787.
- 148 Wardlaw J, Keir S, Bastin M, Armitage P, Rana A: Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? *Neurology* 2002;59:1381-1387.

- 149 Hand P, Wardlaw J, Rivers C, Armitage P, Bastin M, Lindley R, Dennis M: Mr diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* 2006;66:1159-1163.
- 150 Kane I, Carpenter T, Chappell F, Rivers C, Armitage P, Sandercock P, Wardlaw J: Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: Effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007;38:3158-3164.
- 151 Wintermark M, Reichhart M, Thiran J, Maeder P, Chalaron M, Schnyder P, Bogousslavsky J, Meul R: Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann Neurol* 2002;51:417-432.
- 152 Lev M, Gonzalez R, Schaefer P, Koroshetz W, Dillon W, Wintermark M: Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
- 153 \*\*\* Kane I, Sandercock P, Wardlaw J: Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date. *JNNP* 2007;78:485-490.
- 154 \*\*\* Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The proact ii study: A randomized controlled trial. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism. JAMA* 1999;282:2003-2011.
- 155 Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, Remonda L, von Budingen C, Diana A, Pangalu A, Schroth G, Baumgartner RW: Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke* 2008;39:379-383.
- 156 Rubiera M, Ribo M, Delgado-Mederos R, Santamarina E, Degado P, Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C: Tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion. An independent predictor of poor outcome after systemic thrombolysis. *Stroke* 2006;37:2301-2305.
- 157 Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L, Schroth G, Mattle H: Nihss score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2121-2125.
- 158 Allendoerfer J, Goertler M, von Reutern G: Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: A prospective multicentre study. *Lancet Neurology* 2005;5:835-840.
- 159 Coutts S, Simon J, Tomanek A, Barber P, Chan J, Hudon M, Mitchell J, Frayne M, Buchan A, Demchuk A: Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch. *Stroke* 2003;34:1681-1683.
- 160 \*\*\* Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP: Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
- 161 \*\*\* Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams K, Latronico N: Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2006;37:1334-1339.
- 162 Carpenter T, Armitage P, Bastin M, Wardlaw J: Dsc perfusion mri – quantification and reduction of systematic errors arising in areas of reduced cerebral blood flow. *Magn Reson Med* 2006;56:1342-1349.

- 
- 163 Rivers C, Wardlaw J, Armitage P, Bastin M, Carpenter T, Cvorov V, Hand P, Dennis M: Do acute diffusion- and perfusion-weighted mri lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? *Stroke*, 2006, 37, pp 98-104.
- 164 Dávalos A, Blanco M, Pedraza S, Leira R, Castellanos M, Pumar J, Silva Y, Serena J, Castillo J: The clinical-dwi mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004;62:2187-2192.
- 165 Kent D, Hill M, Ruthazer R, Coutts S, Demchuk A, Dzialowski I, Wunderlich O, von Kummer R: „clinical-ct mismatch“ and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:1695-1699.
- 166 Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: Systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
- 167 Fiehler J, Albers G, JM B, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim J, Liebeskind D, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger P, Trenkler J, Group. ftMS: Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (brasil). Pooled analysis of t2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
- 168 Forsting M, Wanke I: Funeral for a friend. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
- 169 Willinsky R, Taylor S, TerBrugge K, Farb R, Tomlinson G, Montanera W: Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
- 170 \*\*\* Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E, on behalf of the NHS R & D Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group: Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-1512.
- 171 Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J: Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the uk. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
- 172 Flossmann E, Rothwell P: Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* 2003;126:1940-1954.
- 173 Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS: Imaging of vertebral artery stenosis: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1218-1225.
- 174 Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T: Insufficient and absent acoustic temporal bone window: Potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:857-862.
- 175 Alexandrov AV, Burgin WS, Demchuk AM, El-Mitwalli A, Grotta JC: Speed of intracranial clot lysis with intravenous tissue plasminogen activator therapy: Sonographic classification and short-term improvement. *Circulation* 2001;103:2897-2902.
- 176 Droste D, Jurgens R, Nabavi D, Schuierer G, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke* 1999;30:2302-2306.
- 177 Droste D, Jurgens R, Weber S, Tietje R, Ringelstein E: Benefit of echocontrast-enhanced transcranial color-coded duplex ultrasound in the assessment of intracranial collateral pathways. *Stroke* 2000;31:920-923.

- 
- 178 Droste D, Nabavi D, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ritter M, Weber S, Ringelstein E: Echocontrast enhanced transcranial colour-coded duplex offers improved visualization of the vertebrobasilar system. *Acta Neurol Scand* 1998;98:198-199.
- 179 Ringelstein E, Van Eyck S, Mertens I: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: Comparison of co2 to acetazolamide. *Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:162-168.
- 180 \*\*\* Nederkoorn P, van der Graaf Y, Hunink M: Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: A systematic review. *Stroke* 2003;34:1324-1332.
- 181 Markus H, Cullinane M: Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and tia risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion. *Brain* 2001;124:457-467.
- 182 Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Wallesch C, Goertler M: Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002;33:1057-1062.
- 183 Ringelstein E, Droste D, Babikian V, Evans D, Grosset D, Kaps M, Markus H, Russell D, Siebler M: International consensus group on microembolus detection. Consensus on microembolus detection by tcd. *Stroke* 1998;29:725-729.
- 184 Markus H, MacKinnon A: Asymptomatic embolisation, detected by doppler ultrasound, predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971-975.
- 185 Markus H, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler M, Ringelstein E: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection; the caress trial. *Circulation* 2005;111:2233-2240.
- 186 Klötzsch C, Janssen G, Berlit P: Transesophageal echocardiography and contrast-tcd in the detection of a patent foramen ovale: Experiences with 111 patients. *Neurology* 1994;44:1603-1606.
- 187 Rothwell P, Buchan A, Johnston S: Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2005;5:323-331.
- 188 Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". *Stroke* 2004;35:2453-2458.
- 189 Crisostomo R, Garcia M, Tong D: Detection of diffusion-weighted mri abnormalities in patients with transient ischemic attack: Correlation with clinical characteristics. *Stroke* 2003;34:932-937.
- 190 Coutts S, Simon J, Eliasziw M, Sohn C, Hill M, Barber P, Palumbo V, Kennedy J, Roy J, Gagnon A, Scott J, Buchan A, Demchuk A: Triaging transient ischemic attack and minor stroke patients using acute magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2005;57:848-854.
- 191 Redgrave J, Coutts S, Schulz U, Briley D, Rothwell P: Systematic review of associations between the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging and clinical predictors of early stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2007;38:1482-1488.
- 192 Douglas V, Johnston C, Elkins J, Sidney S, Gress D, Johnston GS: Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-2898.
- 193 Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen GG: Abnormalities on ecg and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99 –103.

- 194 Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B: Electrocardiographic and troponin t changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-597.
- 195 Tatschl C, Stollberger C, Matz K, Yilmaz N, Eckhardt R, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M: Insular involvement is associated with qt prolongation: Ecg abnormalities in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:47-53.
- 196 Gunalp M, Atalar E, Coskun F, Yilmaz A, Aksoyek S, Aksu NM, Sivri B: Holter monitoring for 24 hours in patients with thromboembolic stroke and sinus rhythm diagnosed in the emergency department. *Adv Ther* 2006;23:854-860.
- 197 Douen AG, Pageau N, Medic S: Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke* 2008;39:480-482.
- 198 Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M: Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2007;38:2935-2940.
- 199 Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R: Usefulness of ambulatory 7-day ecg monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
- 200 Lerakis S, Nicholson WJ: Part i: Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke. *Am J Med Sci* 2005;329:310-316.
- 201 Kapral MK, Silver FL: Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian task force on preventive health care. *Cmaj* 1999;161:989-996.
- 202 de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Wall EE, Wolterbeek R, Holman ER, Bollen EL, Bax JJ: Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischemic attack or stroke. *Stroke* 2006;37:2531-2534.
- 203 Chiarella F, Santoro E, Domenicucci S, Maggioni A, Vecchio C: PredischARGE two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombosis after acute myocardial infarction in the gissi-3 study. *Am J Cardiol* 1998;81:822-827.
- 204 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG: Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation iii investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
- 205 Kurth T, Moore S, Gaziano J, Kase C, Stampfer M, Berger K, Buring J: Healthy lifestyle and the risk of stroke in women. *Arch Intern Med* 2006;166:1403-1409.
- 206 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- 207 Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ace inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- 208 Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager W, Bulpitt C, de Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien E, Rosenfeld J, Rodicio J, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757-764.

- 209 Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J: Antihypertensive drugs in very old people: A subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Indana group. *Lancet* 1999;353:793-796.
- 210 \*\*\* Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C: 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
- 211 \*\*\* Mancia G: Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro- and microvascular events. *J Hypertens Suppl* 2007;25 Suppl 1:S7-12.
- 212 Black H, Elliott W, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White W, Neaton J, Grimm R, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber M, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders R: Principal results of the controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (convince) trial. *JAMA* 2003;289:2073-2082.
- 213 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (life): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- 214 Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm L, Nieminen M, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman J, Snapinn S, Harris K, Devereux R: Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
- 215 ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- 216 Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, Dahlof B, Schersten B: Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in stop-hypertension-2. *Blood Press* 2004;13:137-141.
- 217 Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (ukpds 49). *Uk prospective diabetes study (ukpds) group. JAMA* 1999;281:2005-2012.
- 218 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.

- 219 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial--lipid-lowering arm (ascot-lla). *Diabetes Care* 2005;28:1151-1157.
- 220 \*\*\* Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
- 221 \*\*\* Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul P: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-2909.
- 222 Heart Protection Study Collaborative Group: Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 223 Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The framingham study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
- 224 Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;315:717-720.
- 225 Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
- 226 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232-236.
- 227 Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M: Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995;274:155-160.
- 228 Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among japanese men and women: The jacc study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-179.
- 229 Qureshi A, Suri M, Kirmani J, Divani A: Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005;36:74-76.
- 230 Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794.
- 231 Ong M, Glantz S: Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces. *Am J Med* 2004;117:32-38.
- 232 Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579-588.
- 233 Mukamal K, Ascherio A, Mittleman M, Conigrave K, Camargo C, Kawachi I, Stampfer M, Willett W, Rimm E: Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005;142:11-19.
- 234 Bazzano LA, Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Wildman RP, Klag MJ, He J: Alcohol consumption and risk for stroke among chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569-578.

- 235 Lee C, Folsom A, Blair S: Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475-2481.
- 236 Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R: Prior tia, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403-1410.
- 237 Josphipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-1239.
- 238 He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer A, Goldbourt U, Greenland P: Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538-1542.
- 239 Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;85:1495-1502.
- 240 Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Kondo T, Inaba Y, Tanabe N, Tamakoshi A: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The jacc study. *Stroke* 2006;37:20-26.
- 241 He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male us healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
- 242 Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson J, Stefanick M, Wassertheil-Smoller S, Kuller L, LaCroix A, Langer R, Lasser N, Lewis C, Limacher M, Margolis K, Mysiw W, Ockene J, Parker L, Perri M, Phillips L, Prentice R, Robbins J, Rossouw J, Sarto G, Schatz I, Snetselaar L, Stevens V, Tinker L, Trevisan M, Vitolins M, Anderson G, Assaf A, Bassford T, Beresford S, Black H, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix S, Hubbell F, Johnson K, Kotchen J: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
- 243 Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N, Buring J, Manson J: Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002;162:2557-2562.
- 244 Kurth T, Gaziano J, Rexrode K, Kase C, Cook N, Manson J, Buring J: Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992-1998.
- 245 Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Mannisto S, Jousilahti P: Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420-1427.
- 246 Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J: Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-884.
- 247 Curioni C, Andre C, Veras R: Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006062
- 248 Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppanen R, Hakala P, Rajala T, Ronnema T: Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-197.
- 249 Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan N, Greenland P, Heckbert S, Johnson K, Manson J, Sidney S, Trevisan M: Calcium/vitamin d supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-854.



- 250 Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P, Virtanen M, Albanes D, Huttunen J: Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: A 6-year follow-up of the alpha tocopherol, beta carotene cancer prevention study. *Stroke* 2004;35:1908-1913.
- 251 \*\*\* Miller E, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma R, Appel L, Guallar E: Meta-analysis: High-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
- 252 The Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
- 253 Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006;113:1335-1343.
- 254 Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-1882.
- 255 Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.
- 256 Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (hers ii). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 257 \*\*\* Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sanchez G, Bonfill X: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
- 258 Brunner R, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A, LaCroix A, Matthews K, Wallace R: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
- 259 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
- 260 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
- 261 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
- 262 ETDRS Investigators: Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
- 263 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (hot) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.

- 264 de Gaetano G: Low-dose aspirin and vitamin e in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative group of the primary prevention project. *Lancet* 2001;357:89-95.
- 265 Iso H, Hennekens C, Stampfer M, Rexrode K, Colditz G, Speizer F, Willett W, Manson J: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1764-1771.
- 266 Bartolucci A, Howard G: Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-750.
- 267 \*\*\* Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
- 268 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
- 269 \*\*\* Bhatt D, Fox K, Hacke W, Berger P, Black H, Boden W, Cacoub P, Cohen E, Creager M, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- 270 Hobson R, 2nd, Krupski W, Weiss D: Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. Va cooperative study group on asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-263.
- 271 Engelter S, Lyrer P: Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001458.
- 272 \*\*\* Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- 273 \*\*\* Rash A, Downes T, Portner R, Yeo W, Morgan N, Channer K: A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (waspo). *Age Ageing* 2007;36:151-156.
- 274 Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, bafta): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
- 275 Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
- 276 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
- 277 \*\*\* Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001923.
- 278 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- 279 \*\*\* Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.

- 280 \*\*\* North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 1991;325:445-453.
- 281 Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (acas). *Acas investigators. Stroke* 2000;31:2330-2334.
- 282 Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA: New evidence for stroke prevention: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
- 283 The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995;345:209-212.
- 284 Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group: Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo asymptomatic carotid endarterectomy study group. Mayo Clin Proc* 1992;67:513-518.
- 285 Derdeyn C: Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: Trial it. *Stroke* 2007;38:715-720.
- 286 Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P: Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748.
- 287 Group P: Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-717.
- 288 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: 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.
- 289 Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
- 290 PROGRESS collaborative group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- 291 Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- 292 Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener H: Morbidity and mortality after stroke: Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (moses). *Stroke* 2005;36:1218-1226.
- 293 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from proactive (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
- 294 \*\*\* Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch K, Zivin J: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.

- 295 \*\*\* Blanco M, Nombela F, Castellanos M, Rodriguez-Yanez M, Garcia-Gil M, Leira R, Lizasoain I, Serena J, Vivancos J, Moro MA, Davalos A, Castillo J: Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904-910.
- 296 Vivekananthan D, Penn M, Sapp S, Hsu A, Topol E: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-2023.
- 297 Eidelman R, Hollar D, Hebert P, Lamas G, Hennekens C: Randomized trials of vitamin e in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1552-1556.
- 298 \*\*\* Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud L, Simonetti R, Gluud C: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
- 299 Wald D, Law M, Morris J: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
- 300 Toole J, Malinow M, Chambless L, Spence J, Pettigrew L, Howard V, Sides E, Wang C, Stampfer M: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (visp) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
- 301 Bonnaa K, Njolstad I, Ueland P, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J, Arnesen E, Rasmussen K: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-1588.
- 302 Bazzano L, Reynolds K, Holder K, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-2726.
- 303 VITATOPS Trial Study Group: The vitatops (vitamins to prevent stroke) trial: Rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:120-126.
- 304 \*\*\* Bassetti CL: Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25:19-32.
- 305 Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A: Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-2268.
- 306 Overell JR, Bone I, Lees KR: Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-1179.
- 307 Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S: Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797-802.
- 308 Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJ, Agmon Y: Patent foramen ovale: Innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440-445.
- 309 Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-1746.
- 310 Wahl A, Krumsdorf U, Meier B, Sievert H, Ostermayer S, Billinger K, Schwerzmann M, Becker U, Seiler C, Arnold M, Mattle HP, Windecker S: Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377-380.

- 311 Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, Mattle HP, Meier B: Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-758.
- 312 \*\*\* Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
- 313 \*\*\* 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.
- 314 Algra A, van Gijn J: Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199.
- 315 The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
- 316 Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The united kingdom transient ischaemic attack (uk-tia) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
- 317 Campbell C, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl S: Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-2024.
- 318 \*\*\* Chimowitz M, Lynn M, Howlett-Smith H, Stern B, Hertzberg V, Frankel M, Levine S, Chaturvedi S, Kasner S, Benesch C, Sila C, Jovin T, Romano J: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
- 319 \*\*\* CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
- 320 \*\*\* Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A: European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- 321 \*\*\* Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F: Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004296.
- 322 \*\*\* Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A: Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
- 323 Chang YJ, Ryu SJ, Lee TH: Dose titration to reduce dipyridamole-related headache. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:258-262.
- 324 Diener H, Davidai G: Dipyridamole and headache. *Future Neurology* 2007;2:279-283.
- 325 \*\*\* Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
- 326 Yusuf S, Zhao F, Mehta S, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox K, and the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 327 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.

- 328 The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-865.
- 329 \*\*\* Algra A: Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-124.
- 330 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- 331 Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D: Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest* 1984;86:532-536.
- 332 Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, Halinen MO, Horrow J, Halperin JL: Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: An exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (sportif) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
- 333 Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ: Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:134-138.
- 334 Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M: Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
- 335 Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA: Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605-2611.
- 336 \*\*\* Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-116.
- 337 \*\*\* European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: Interim results from the mrc european carotid surgery trial. *Lancet* 1996;347:1591-1593.
- 338 \*\*\* Cina CS, Clase CM, Haynes RB: Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001081.
- 339 \*\*\* Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Warlow C, HJM B, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-924.
- 340 Bond R, Rerkasem K, AbuRahma AF, Naylor AR, Rothwell PM: Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000160.
- 341 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35:2855-2861.
- 342 Inzitari D, Eliasziw M, Sharpe BL, Fox AJ, Barnett HJ: Risk factors and outcome of patients with carotid artery stenosis presenting with lacunar stroke. North american symptomatic carotid endarterectomy trial group. *Neurology* 2000;54:660-666.

- 343 Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-1655.
- 344 \*\*\* Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville J-F, Watelet J, Pruvo J-P, Albucher J-F, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet J-C, Favrole P, Neau J-P, Ducrocq X, for the EVA-3S Investigators: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1660-1671.
- 345 \*\*\* Ringleb PA, Allenberg JR, Berger J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the space trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-1247.
- 346 Yadav J, Sholey M, Kuntz R, Fayad P, Katzen B, Mishkel G, Bajwa T, Whitlow P, Strickman N, Jaff M, Popma J, Snead D, Cutlip.D.E., Firth B, Ouriel K, for the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1493-1501.
- 347 \*\*\* Cavatas Group: Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (cavatas): A randomised trial. *Lancet* 2001;357:1729-1737.
- 348 Kastrup A, Groschel K: Carotid endarterectomy versus carotid stenting: An updated review of randomized trials and subgroup analyses. *Acta Chir Belg* 2007;107:119-128.
- 349 The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985;313:1191-1200.
- 350 Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113:555-563.
- 351 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Long-term outcome of elective stenting for symptomatic intracranial vertebrobasilar stenosis. *Neurology* 2007;68:856-858.
- 352 Jiang WJ, Xu XT, Du B, Dong KH, Jin M, Wang QH, Ma N: Comparison of elective stenting of severe vs moderate intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2007;68:420-426.
- 353 Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: Clinical outcome. *Stroke* 2006;37:1016-1020.
- 354 Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG: Us multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: Periprocedural results. *Stroke* 2007;38:881-887.
- 355 \*\*\* Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: The wingspan study. *Stroke* 2007;38:1531-1537.

- 356 \*\*\* SSYLVIA Study investigators: Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries (ssylvia): Study results. *Stroke* 2004;35:1388-1392.
- 357 Lindstrom E, Boysen G, Christiansen L, Nansen B, Nielsen P: Reliability of scandinavian neurological stroke scale. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:103-107.
- 358 Sulter G, Elting JW, Langedijk M, Maurits NM, De Keyser J: Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: A randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101-104.
- 359 Cavallini A, Micieli G, Marcheselli S, Quaglini S: Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2599-2603.
- 360 Ronning OM, Guldvog B: Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999;30:2033-2037.
- 361 Bamford J, Dennis M, Sandercock P, Burn J, Warlow C: The frequency, causes and timing of death within 30 days of a first stroke: The oxfordshire community stroke project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:824-829.
- 362 Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM, Frye RL, Whisnant JP: Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence, and mortality. *Stroke* 1992;23:1250-1256.
- 363 Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ: Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-266.
- 364 Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG: Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:2043-2048.
- 365 Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartlidge NE, Bamford JM, James OF, Alberti KG: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
- 366 Asplund K, Marke LA, Terent A, Gustafsson C, Wester P: Costs and gains in stroke prevention: European perspective. *Cerebrovasc Dis* 1993;3 (suppl):34-42.
- 367 Castillo J, Leira R, Garcia MM, Serena J, Blanco M, Davalos A: Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:520-526.
- 368 Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA: Blood pressure and clinical outcomes in the international stroke trial. *Stroke* 2002;33:1315-1320.
- 369 Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC): Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000039.
- 370 Nazir FS, Overell JR, Bolster A, Hilditch TE, Lees KR: Effect of perindopril on cerebral and renal perfusion on normotensives in mild early ischaemic stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:77-83.
- 371 COSSACS investigators: Cossacs (continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study): Rationale and design. *J Hypertens* 2005;23:455-458.
- 372 Thomas GN, Chan P, Tomlinson B: The role of angiotensin ii type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. *Drugs Aging* 2006;23:131-155.
- 373 Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P: Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-1331.



- 374 Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaike S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263-270.
- 375 van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ: Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
- 376 Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214.
- 377 Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM: The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9:618-626.
- 378 Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM: Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002;52:20-28.
- 379 Huff JS: Stroke mimics and chameleons. *Emerg Med Clin North Am* 2002;20:583-595.
- 380 Fukuda H, Kitani M, Takahashi K: Body temperature correlates with functional outcome and the lesion size of cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1999;100:385-390.
- 381 Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, Olsen TS: Body temperature in acute stroke: Relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
- 382 Castillo J, Davalos A, Noya M: Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:22-27.
- 383 Hajat C, Hajat S, Sharma P: Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: A meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000;31:410-414.
- 384 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Scheider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ecass ii). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
- 385 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- 386 \*\*\* Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E: Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000213.
- 387 \*\*\* Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC, Jr., Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G: Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.
- 388 Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using aspects in ninds rtpa stroke study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
- 389 Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.

- 390 van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: Experience from a single dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
- 391 Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M, Külkens S, Jüttler E, Hacke W, Schellinger PD: Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: Selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:690-693.
- 392 Elkind MS, Prabhakaran S, Pittman J, Koroshetz W, Jacoby M, Johnston KC: Sex as a predictor of outcomes in patients treated with thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 2007;68:842-848.
- 393 Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: Results of the canadian alteplase for stroke effectiveness study (cases). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
- 394 Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J: Factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: An analysis of the nationwide inpatient sample 1999 to 2002. *Stroke* 2006;37:440-446.
- 395 \*\*\* Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Külkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne L, Toni D, Vanhooren G: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (sits-most): An observational study. *Lancet* 2007;369:275-282.
- 396 Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: A cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
- 397 Graham GD: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: A meta-analysis of safety data. *Stroke* 2003;34:2847-2850.
- 398 Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moye LA, Hill MD, Wojner AW: Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004;351:2170-2178.
- 399 Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabin J: Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-mhz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2006;37:425-429.
- 400 Köhrmann M, Jüttler E, Fiebich JB, Huttner HB, Siebert S, Schwark C, Ringleb PA, Schellinger PD, Hacke W: Mri versus ct-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: A cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:661-667.
- 401 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zaro-Weber O, Sobesky J: Mri-based and ct-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: An analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007;38:2640-2645.
- 402 \*\*\* Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tpa therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
- 403 The Multicenter Acute Stroke Trial - Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335:145-150.

- 404 (MAST-I) Group: Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre acute stroke trial-italy. *Lancet* 1995;346:1509-1514.
- 405 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S: The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias): A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
- 406 Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W: Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
- 407 Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S, Miyamoto S, Sasaki M, Inoue T: Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: The middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (melt) japan. *Stroke* 2007;38:2633-2639.
- 408 Nedeltchev K, Fischer U, Arnold M, Ballinari P, Haefeli T, Kappeler L, Brekenfeld C, Remonda L, Schroth G, Mattle HP: Long-term effect of intra-arterial thrombolysis in stroke. *Stroke* 2006;37:3002-3007.
- 409 IMS investigators: The interventional management of stroke (ims) ii study. *Stroke* 2007;38:2127-2135.
- 410 Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerraty RP, Fitt G, Hankey GJ, Stewart-Wynne EG, Rosen D, McNeil JJ, Bladin CF, Chambers BR, Herkes GK, Young D, Donnan GA: Results of a multicentre, randomised controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
- 411 Brandt T, von Kummer R, Muller Kupperts M, Hacke W: Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
- 412 Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, Brückmann H, DelZoppo G: Intraarterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19:1216-1222.
- 413 \*\*\* Lindsberg PJ, Mattle HP: Therapy of basilar artery occlusion: A systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37:922-928.
- 414 \*\*\* Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, Lutsep HL, Nesbit GM, Grobelny T, Rymer MM, Silverman IE, Higashida RT, Budzik RF, Marks MP: Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial. *Stroke* 2005;36:1432-1438.
- 415 \*\*\* International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The international stroke trial (ist): A randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
- 416 \*\*\* CAST-Collaborative-Group: Cast:Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-1649.
- 417 Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: A randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
- 418 \*\*\* AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-890.

- 419 \*\*\* Adams HP, Jr., Effron MB, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of an international phase iii trial. *Abciximab in emergency treatment of stroke trial (abestt-ii)*. *Stroke* 2008;39:87-99.
- 420 \*\*\* Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A: Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-1593.
- 421 \*\*\* Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, Yeung J, Wong CK, Yip KK, Gao H, Wong HB: Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in asian patients with large artery occlusive disease: A randomised study. *Lancet Neurol* 2007;6:407-413.
- 422 \*\*\* Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, Hennerici M, Welzel D, Grave M, Brom J, Weidinger G: Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the topas trial. *Therapy of patients with acute stroke (topas) investigators*. *Stroke* 2001;32:22-29.
- 423 \*\*\* Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, De Deyn P, Friis P, Leys D, Marttila R, Olsson J, O'Neill D, Orgogozo J, Ringelstein B, van der Sande J, Turpie AG: Tinzaparin in acute ischaemic stroke (taist): A randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
- 424 \*\*\* Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM: Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A double-blind randomised study. *Haest study group. Heparin in acute embolic stroke trial*. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
- 425 \*\*\* The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
- 426 \*\*\* Gubitz G, Sandercock P, Counsell C: Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000024.
- 427 Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A: Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke* 2005;36:2415-2420.
- 428 Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Davalos A: The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
- 429 Chamorro A: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: Yes. *Stroke* 2006;37:3052-3053.
- 430 Sandercock P: Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: No. *Stroke* 2006;37:3054-3055.
- 431 \*\*\* Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V: Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
- 432 \*\*\* Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U: Nxy-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007;357:562-571.
- 433 \*\*\* Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S: Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:439-445.

- 
- 434 Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A: A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-2175.
- 435 Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R: Oral citicoline in acute ischemic stroke: An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850-2857.
- 436 Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R: 'malignant' middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309-315.
- 437 Qureshi AI, Suarez JI, Yahia AM, Mohammad Y, Uzun G, Suri MF, Zaidat OO, Ayata C, Ali Z, Wityk RJ: Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. *Crit Care Med* 2003;31:272-277.
- 438 Unterberg AW, Kiening KL, Hartl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR: Multimodal monitoring in patients with head injury: Evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *J Trauma* 1997;42:S32-37.
- 439 Righetti E, Celani MG, Cantisani TA, Sterzi R, Boysen G, Ricci S: Glycerol for acute stroke: A cochrane systematic review. *J Neurol* 2002;249:445-451.
- 440 Bereczki D, Liu M, do Prado GF, Fekete I: Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001153.
- 441 Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S: Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
- 442 \*\*\* Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM: Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000064
- 443 Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W: Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-2466.
- 444 Steiner T, Ringleb P, Hacke W: Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S61-68.
- 445 Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:79-85.
- 446 Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: A pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222.
- 447 Juttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (destiny): A randomized, controlled trial. *Stroke* 2007;38:2518-2525.
- 448 Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS: Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: A systematic review. *Stroke* 2004;35:539-543.
- 449 Weimar C, Roth MP, Zillesen G, Glahn J, Wimmer ML, Busse O, Haberl RL, Diener HC: Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 2002;48:133-140.
- 450 Horner J, Massey EW, Riski JE, Lathrop DL, Chase KN: Aspiration following stroke: Clinical correlates and outcome. *Neurology* 1988;38:1359-1362.

- 451 Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk HD, Meisel A: Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke t helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003;198:725-736.
- 452 Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM: Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1279-1281.
- 453 Chamorro A, Horcajada JP, Obach V, Vargas M, Revilla M, Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J: The early systemic prophylaxis of infection after stroke study: A randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36:1495-1500.
- 454 \*\*\* Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R: Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001922.
- 455 Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M: Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2005;3:1187-1194.
- 456 \*\*\* Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G: Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial. *Stroke* 2006;37:139-144.
- 457 \*\*\* Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.
- 458 Reddy M, Gill SS, Rochon PA: Preventing pressure ulcers: A systematic review. *JAMA* 2006;296:974-984.
- 459 Forster A, Young J: Incidence and consequences of falls due to stroke: A systematic inquiry. *BMJ* 1995;311:83-86.
- 460 Mackintosh SF, Goldie P, Hill K: Falls incidence and factors associated with falling in older, community-dwelling, chronic stroke survivors (> 1 year after stroke) and matched controls. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:74-81.
- 461 Mackintosh SF, Hill KD, Dodd KJ, Goldie PA, Culham EG: Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1583-1589.
- 462 Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM: Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: The women's health and aging study. *Stroke* 2003;34:494-501.
- 463 Aizen E, Shugaev I, Lenger R: Risk factors and characteristics of falls during inpatient rehabilitation of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:1-12.
- 464 Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A: The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: Factors associated with high risk. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:329-333.
- 465 Vassallo M, Vignaraja R, Sharma JC, Hallam H, Binns K, Briggs R, Ross I, Allen S: The effect of changing practice on fall prevention in a rehabilitative hospital: The hospital injury prevention study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:335-339.
- 466 Oliver D, Connelly JB, Victor CR, Shaw FE, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin FC, Gosney MA: Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: Systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007;334:82.

- 
- 467 Ramnemark A, Nyberg L, Borssen B, Olsson T, Gustafson Y: Fractures after stroke. *Osteoporos Int* 1998;8:92-95.
- 468 Ramnemark A, Nilsson M, Borssen B, Gustafson Y: Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke* 2000;31:1572-1577.
- 469 \*\*\* Pang MY, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadottir S: The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: A meta-analysis. *Clin Rehabil* 2006;20:97-111.
- 470 Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K: Low-dose vitamin d prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
- 471 Sato Y, Asoh T, Kaji M, Oizumi K: Beneficial effect of intermittent cyclical etidronate therapy in hemiplegic patients following an acute stroke. *J Bone Miner Res* 2000;15:2487-2494.
- 472 Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001255.
- 473 Gerberding JL: Hospital-onset infections: A patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
- 474 Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK: Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:416-420.
- 475 Thomas LH, Barrett J, Cross S, French B, Leathley M, Sutton C, Watkins C: Prevention and treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004462.
- 476 Meijer R, Ihnenfeldt DS, de Groot IJ, van Limbeek J, Vermeulen M, de Haan RJ: Prognostic factors for ambulation and activities of daily living in the subacute phase after stroke. A systematic review of the literature. *Clin Rehabil* 2003;17:119-129.
- 477 Thomas LH, Cross S, Barrett J, French B, Leathley M, Sutton CJ, Watkins C: Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004462.
- 478 Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C: Urinary incontinence after stroke: Does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil* 2005;12:66-76.
- 479 Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R: Dysphagia after stroke: Incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36:2756-2763.
- 480 Mann G, Hankey GJ, Cameron D: Swallowing function after stroke: Prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999;30:744-748.
- 481 Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (food): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:755-763.
- 482 Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Alafuzoff I: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988;224:217-224.
- 483 Axelsson K, Asplund K, Norberg A, Eriksson S: Eating problems and nutritional status during hospital stay of patients with severe stroke. *J Am Diet Assoc* 1989;89:1092-1096.

- 
- 484 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: Prevalence and predictors. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:310-316.
- 485 Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW: Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:340-345.
- 486 Dávalos A, Ricart W, Gonzalez-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, Suner R, Genis D: Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-1032.
- 487 Food trial collaboration: Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: Observational data from the food trial. *Stroke* 2003;34:1450-1456.
- 488 \*\*\* Dennis MS, Lewis SC, Warlow C: Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (food): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-772.
- 489 Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK: A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. *BMJ* 1996;312:13-16.
- 490 Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA: A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. *Med J Malaysia* 2006;61:59-66.
- 491 Callahan CM, Haag KM, Weinberger M, Tierney WM, Buchanan NN, Stump TE, Nisi R: Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy among older adults in a community setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1048-1054.
- 492 Rickman J: Percutaneous endoscopic gastrostomy: Psychological effects. *Br J Nurs* 1998;7:723-729.
- 493 WHO: International classification of functioning disability and health: Geneva World Health Organisation, 2001,
- 494 Langhorne P, Dennis MS: *Stroke units, an evidence based approach*. London, BMJ Publishing group, 1998.
- 495 Lincoln NB, Husbands S, Trescoli C, Drummond AE, Gladman JR, Berman P: Five year follow up of a randomised controlled trial of a stroke rehabilitation unit. *BMJ* 2000;320:549.
- 496 Indredavik B, Slordahl SA, Bakke F, Rokseth R, Haheim LL: Stroke unit treatment. Long-term effects. *Stroke* 1997;28:1861-1866.
- 497 Early Supported Discharge Trialists: Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD000443.
- 498 Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, Dey P, Indredavik B, Mayo N, Power M, Rodgers H, Ronning OM, Rudd A, Suwanwela N, Widen-Holmqvist L, Wolfe C: Early supported discharge services for stroke patients: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2005;365:501-506.
- 499 Ronning OM, Guldvog B: Outcome of subacute stroke rehabilitation: A randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:779-784.
- 500 \*\*\* Legg L, Langhorne P: Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: Systematic review of randomised trials. *Lancet* 2004;363:352-356.
- 501 Baron JC, Cohen LG, Cramer SC, Dobkin BH, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RS, Ward NS: Neuroimaging in stroke recovery: A position paper from the first



---

international workshop on neuroimaging and stroke recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:260-267.

502 Barbay S, Plautz E, Friel K, Frost F, Stowe A, Dancause N, Wang H, Nudo R: Delayed rehabilitative training following a small ischaemic infarct in non-human primate primary cortex. *Soc Neurosci abstr* 2001;27:931-934.

503 Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* 2004;24:1245-1254.

504 Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M: Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: A matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:695-700.

505 Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R: Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med* 2006;38:113-117.

506 Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G: Medical complications after stroke: A multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.

507 Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J: Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:183-190.

508 Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Donnan G: Inactive and alone: Physical activity within the first 14 days of acute stroke unit care. *Stroke* 2004;35:1005-1009.

509 \*\*\* Aziz N, Leonardi-Bee J, Walker M, Phillips M, Gladman J, Legg L: Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD005952.

510 \*\*\* Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P: Effects of augmented exercise therapy time after stroke: A meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2529-2539.

511 \*\*\* Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C: Physiotherapy after stroke: More is better? *Physiother Res Int* 1996;1:75-88.

512 \*\*\* van der Lee JH, Snels IA, Beckerman H, Lankhorst GJ, Wagenaar RC, Bouter LM: Exercise therapy for arm function in stroke patients: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rehabil* 2001;15:20-31.

513 Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L: Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001;358:1586-1592.

514 Kalra L, Dale P, Crome P: Improving stroke rehabilitation. A controlled study. *Stroke* 1993;24:1462-1467.

515 Stroke Unit Trialists' Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke unit trialists collaboration. Stroke* 1997;28:2139-2144.

516 \*\*\* van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J: The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: What's the evidence? *Clin Rehabil* 2004;18:833-862.

517 \*\*\* Pollock A, Baer G, Langhorne P, Pomeroy V: Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: A systematic review. *Clin Rehabil* 2007;21:395-410.

- 518 \*\*\* Pomeroy VM, King LM, Pollock A, Baily-Hallam A, Langhorne P: Electrostimulation for promoting recovery of movement or functional ability after stroke. Systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2006;37:2441 - 2442.
- 519 \*\*\* Moseley AM, Stark A, Cameron ID, Pollock A: Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002840.
- 520 Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M: Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006185.
- 521 de Wit DC, Buurke JH, Nijlant JM, Ijzerman MJ, Hermens HJ: The effect of an ankle-foot orthosis on walking ability in chronic stroke patients: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:550-557.
- 522 Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention; the council on cardiovascular nursing; the council on nutrition, physical activity, and metabolism; and the stroke council. *Stroke* 2004;35:1230-1240.
- 523 Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D: Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The excite randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2095-2104.
- 524 \*\*\* Legg LA, Drummond AE, Langhorne P: Occupational therapy for patients with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003585.
- 525 \*\*\* Walker M, Leonardi-Bee J, Bath P, Langhorn P, Dewey M, Corr S, Drummond A, Gilbertson L, Gladman J, Jongbloed L, Logan P, Parker C: Individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials of community occupational therapy for stroke patients. *Stroke* 2004;35:2226-2232.
- 526 Sackley C, Wade DT, Mant D, Atkinson JC, Yudkin P, Cardoso K, Levin S, Lee VB, Reel K: Cluster randomized pilot controlled trial of an occupational therapy intervention for residents with stroke in uk care homes. *Stroke* 2006;37:2336-2341.
- 527 Bath PM, Bath FJ, Smithard DG: Interventions for dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000323.
- 528 DePippo KL, Holas MA, Reding MJ, Mandel FS, Lesser ML: Dysphagia therapy following stroke: A controlled trial. *Neurology* 1994;44:1655-1660.
- 529 Engelter ST, Gostynski M, Papa S, Frei M, Born C, Ajdacic-Gross V, Gutzwiller F, Lyrer PA: Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: Incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke* 2006;37:1379-1384.
- 530 \*\*\* Sellars C, Hughes T, Langhorne P: Speech and language therapy for dysarthria due to non-progressive brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002088.
- 531 \*\*\* Greener J, Enderby P, Whurr R: Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000425.
- 532 Robey RR: The efficacy of treatment for aphasic persons: A meta-analysis. *Brain Lang* 1994;47:582-608.
- 533 Robey RR: A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 1998;41:172-187.

- 534 Pulvermuller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebel P, Taub E: Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621-1626.
- 535 Bhogal SK, Teasell R, Speechley M: Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003;34:987-993.
- 536 \*\*\* Stroke Liaison Workers Collaboration: Meta-analysis of stroke liaison workers for patients and carers: Results by intervention characteristic. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:120.
- 537 O'Mahony PG, Rodgers H, Thomson RG, Dobson R, James OF: Satisfaction with information and advice received by stroke patients. *Clin Rehabil* 1997;11:68-72.
- 538 \*\*\* Forster A, Young J, Langhorne P: Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001730.
- 539 Kalra L, Evans A, Perez I, Melbourn A, Patel A, Knapp M, Donaldson N: Training carers of stroke patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2004;328:1099.
- 540 Johansson BB: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The willis lecture. *Stroke* 2000;31:223-230.
- 541 Nair RD, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002293.
- 542 Lincoln NB, Majid MJ, Weyman N: Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002842.
- 543 Bowen A, Lincoln NB: Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003586.
- 544 Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kneipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese J: Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-1692.
- 545 Marinkovic S, Badlani G: Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol* 2001;165:359-370.
- 546 Sjogren K, Fugl-Meyer AR: Adjustment to life after stroke with special reference to sexual intercourse and leisure. *J Psychosom Res* 1982;26:409-417.
- 547 Muller JE: Triggering of cardiac events by sexual activity: Findings from a case-crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86:14F-18F.
- 548 McLean DE: Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:466-469.
- 549 Paolucci S, Antonucci G, Pratesi L, Trallesi M, Lubich S, Grasso MG: Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: Predicting no, low and high response patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:228-234.
- 550 Hackett ML, Anderson CS: Predictors of depression after stroke: A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36:2296-2301.
- 551 Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V: The italian multicenter observational study on post-stroke depression (destro). *J Neurol* 2006;253:556-562.
- 552 Linden T, Blomstrand C, Skoog I: Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: A case-control study. *Stroke* 2007;38:1860-1863.
- 553 Thomas SA, Lincoln NB: Factors relating to depression after stroke. *Br J Clin Psychol* 2006;45:49-61.

- 554 Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV: Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999;30:1875-1880.
- 555 \*\*\* van de Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J: Pharmacologic treatment of poststroke depression: A systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2003;10:79-92.
- 556 \*\*\* Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: A systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
- 557 \*\*\* Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
- 558 \*\*\* Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
- 559 \*\*\* House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
- 560 Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: A prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
- 561 Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: Contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
- 562 \*\*\* Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: A systematic cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
- 563 Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
- 564 \*\*\* Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
- 565 \*\*\* Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003;169:1173-1179.
- 566 Lannin NA, Herbert RD: Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clin Rehabil* 2003;17:807-816.
- 567 Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C: Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347:395-400.
- 568 van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J: Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: A systematic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002;34:51-61.
- 569 Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovsky P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E: A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type a (dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:289-300.
- 570 Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM: Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155-1163.
- 571 Shah S, Vanclay F, Cooper B: Efficiency, effectiveness, and duration of stroke rehabilitation. *Stroke* 1990;21:241-246.

- 
- 572 Wyller TB, Sodring KM, Sveen U, Ljunggren AE, Bautz-Holter E: Are there gender differences in functional outcome after stroke? *Clin Rehabil* 1997;11:171-179.
- 573 Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV: Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:177-182.
- 574 Falconer JA, Naughton BJ, Strasser DC, Sinacore JM: Stroke inpatient rehabilitation: A comparison across age groups. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:39-44.
- 575 Katz N, Hartman-Maeir A, Ring H, Soroker N: Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:379-384.
- 576 Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996;47:388-392.
- 577 Gladman JR, Sackley CM: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 1998;20:391-394.
- 578 Rodgers H: The scope for rehabilitation in severely disabled stroke patients. *Disabil Rehabil* 2000;22:199-200.
- 579 van Peppen RP, Hendriks HJ, van Meeteren NL, Helders PJ, Kwakkel G: The development of a clinical practice stroke guideline for physiotherapists in the netherlands: A systematic review of available evidence. *Disabil Rehabil* 2007;29:767-783.
- 580 Kalra L, Eade J: Role of stroke rehabilitation units in managing severe disability after stroke. *Stroke* 1995;26:2031-2034.
- 581 Schmidt J, Drew-Cates J, Dombovy M: Severe disability after stroke: Outcome after inpatient rehabilitation. *Neurorehab Neural Repair* 1999;13:199-203.
- 582 Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G: Guidance for the preparation of neurological management guidelines by efns scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
- 583 Hankey GJ, Warlow CP: Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
- 584 Ringleb PA, Hacke W: [stent and surgery for symptomatic carotid stenosis. Space study results]. *Nervenarzt* 2007;78:1130-1137.