

## Prévenir un premier accident vasculaire cérébral

Marie-Claude Vanier, M.Sc.

professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
clinicienne, Cité de la Santé de Laval. Chaire Aventis en soins pharmaceutiques ambulatoires.

### Résumé

#### Objectif :

Présenter les principaux facteurs de risque d'AVC et proposer des stratégies pour les réduire. Discuter brièvement de l'impact des principales études publiées récemment.

#### Résumé :

Le dépistage des patients à risque de maladies cardiovasculaires (MCV) est primordial. Les individus devraient connaître leur risque estimé. L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus important d'accident vasculaire cérébral (AVC). Le tabagisme, la fibrillation auriculaire, l'hypercholestérolémie et le diabète sont aussi des facteurs de risque importants. Les interventions visent à influencer et à soutenir le patient dans la modification de ses habitudes de vie pour minimiser le risque d'événements coronariens et d'AVC. Lorsque la modification du style de vie ne suffit pas, des traitements pharmacologiques sont instaurés. Des stratégies pour gérer ces facteurs de risque sont proposées. Les données récentes sur l'utilisation des IECA, des statines, de l'aspirine et de l'hormonothérapie de remplacement en prévention de l'AVC sont abordées sommairement.

#### Conclusion :

Le pharmacien peut exercer un rôle important pour prévenir l'AVC et en limiter les séquelles. Il pourra : 1) contribuer au dépistage des clientèles à risque; 2) renseigner sa clientèle sur les facteurs de risque et les stratégies pour les contrôler; et 3) soutenir les efforts de ses patients pour adopter de saines habitudes de vie et adhérer de façon optimale à leur traitement pharmacologique.

### Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la quatrième cause de mortalité au Canada, et chaque année 16 000 Canadiens meurent à la suite d'un AVC<sup>1</sup>. L'AVC engendre des dépenses de 2,7 milliards de dollars annuellement pour l'économie canadienne et le coût moyen des soins de courte durée après un AVC s'élève à environ 27 500 \$. La morbidité associée à un épisode d'AVC est impressionnante. La moitié des personnes

souffrant d'un AVC ischémique présenteront des séquelles. Pour 100 personnes hospitalisées à la suite d'un AVC, 20 meurent avant d'avoir quitté l'hôpital, 50 retournent chez elles, 10 suivent un programme de réadaptation pour les personnes hospitalisées et 15 ont besoin de soins de longue durée<sup>1</sup>. Dans ce contexte, la prévention d'un premier épisode s'avère d'une importance capitale. La recherche au niveau de la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) est très active et plusieurs données pouvant modifier notre approche se sont ajoutées récemment à la littérature scientifique.

Le pharmacien peut contribuer activement à optimiser les interventions visant la prévention de l'AVC. Il peut promouvoir la modification des habitudes de vie et le contrôle des facteurs de risque chez toutes les clientèles et recommander l'ajout d'un médicament pour certaines clientèles à risque élevé de MCV.

L'objectif du présent article est d'exposer les principaux facteurs de risque de l'AVC ischémique et de proposer des stratégies pour réduire ce risque. L'impact des grandes études publiées au cours des dernières années portant sur la prévention des MCV, incluant l'AVC, sera aussi abordé brièvement.

Une recherche dans les bases de données MEDLINE et Cochrane Library pour les années 2001 et 2002 avec les mots « cerebrovascular accident » et « prevention » a permis d'identifier les études pertinentes. Des articles complémentaires ont été trouvés à partir de la bibliographie des publications sélectionnées. Les sites Web des organismes suivants : American Heart Association (AHA) ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)), National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (<http://www.ninds.nih.gov>), Canadian Stroke Network ([www.canadianstrokenetwork.ca](http://www.canadianstrokenetwork.ca)) et Association médicale canadienne ([www.cma.ca](http://www.cma.ca)), ont aussi été consultés au cours du mois de septembre 2002 pour retracer les lignes directrices de ces organismes.

### Identification des facteurs de risque individuels

Le dépistage des patients à risque de MCV est essentiel à une stratégie globale efficace de prévention primaire de ces pathologies. Compte tenu de l'importance des habitudes de vie et de la contribution de facteurs génétiques, il est recommandé d'utiliser une approche familiale. L'American Heart Association (AHA) a publié

en 2002 une mise à jour de ses lignes directrices pour la prévention primaire des MCV et de l'AVC<sup>2</sup>. On recommande de débiter le dépistage des facteurs de risque chez les adultes de 20 ans et plus. Les individus devraient connaître leur niveau de risque estimé par leur médecin. Les recommandations américaines pour le dépistage des MCV sont comparables à celles publiées en 1994 par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>3</sup>. Les paramètres devant être évalués apparaissent au tableau I.

Les facteurs de risque spécifiques de l'AVC sont de mieux en mieux connus. Certains des facteurs de risque tels l'âge, le sexe et l'origine ethnique sont non modifiables<sup>4</sup>. L'hérédité contribue aussi à la vulnérabilité à l'AVC. Cependant, le partage familial de facteurs culturels et environnementaux et d'habitudes de vie module ce risque<sup>5</sup>. Le tableau II présente quelques caractéristiques des facteurs de risque non modifiables de l'AVC.

**Tableau I** *Dépistage des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire (MCV)<sup>2,3</sup>*

Évaluation du risque	Fréquence d'évaluation recommandée
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• Diète</li> <li>• Consommation d'alcool</li> <li>• Activité physique</li> </ul>	Évaluer à chaque visite médicale de routine.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tension artérielle</li> <li>• Indice de masse corporelle</li> <li>• Circonférence de la taille</li> <li>• Pouls (dépistage de la fibrillation auriculaire)</li> </ul>	Documenter à chaque visite médicale de routine (au minimum à tous les 2 ans).
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilan lipidique à jeun</li> <li>• Glycémie à jeun</li> </ul>	Fréquence selon le risque d'hypercholestérolémie et de diabète. Minimum aux 5 ans. Si facteur de risque aux 2 ans.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation globale du risque</li> </ul> <p>Il est recommandé d'utiliser un système de pointage d'estimation du risque global de MCV à 10 ans, <u>particulièrement chez les individus de 40 ans et plus ou ceux qui présentent deux facteurs de risques et plus de MCV.</u></p> <p>Différents systèmes de pointage sont facilement accessibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour ordinateurs : <a href="http://www.hyp.ac.uk/bhs/resources_guidelines.htm">www.hyp.ac.uk/bhs/resources_guidelines.htm</a></li> <li>• Pour ordinateurs personnels de poche : <a href="http://www.statcoder.com/cardiac.htm">http://www.statcoder.com/cardiac.htm</a></li> <li>• Tables de calculs publiées dans : JAMA 2001;285 :2486-97 ou Circulation 1999;100:1481-92 ou BMJ 2000;320:709-10.</li> </ul>	Tous les 5 ans (plus fréquemment si changement des facteurs de risque).

*N.B.* Les personnes diabétiques ou présentant un risque global de MCV à 10 ans > 20 % sont considérées à un niveau de risque comparable à un individu atteint d'une maladie cardiovasculaire établie.

**Tableau II** *Facteurs de risques non modifiables de l'AVC<sup>4,6</sup>*

<b>Âge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque doublé pour chaque décade après 55 ans.</li> <li>• Majorité des victimes &gt; 65 ans.</li> <li>• 55 % des AVC chez les &gt; 75 ans.</li> </ul>
<b>Sexe masculin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence supérieure de 19 % chez les hommes.</li> </ul>
<b>Hérédité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents familiaux d'AVC chez un des deux parents associés à un risque accru d'AVC.</li> <li>• Transmission héréditaire d'une plus grande susceptibilité à l'AVC fortement suggérée par des études chez les jumeaux.</li> </ul>
<b>Race</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de décès supérieur chez les individus de race noire, les Asiatiques (Îles du Pacifique) et les Hispaniques par rapport aux personnes de race blanche.</li> <li>• Incidence supérieure de 38 % observée dans la population noire américaine comparativement à la population blanche. Associée à une haute prévalence d'hypertension, d'obésité et de diabète.</li> </ul>

D'autres facteurs de risque, par contre, sont modifiables. L'hypertension artérielle est sans contredit le facteur de risque le plus important de l'ACV<sup>4,6</sup>. L'incidence d'ACV augmente proportionnellement à la pression diastolique et à la pression systolique. L'augmentation du risque a aussi été démontrée en présence d'hypertension systolique isolée<sup>4</sup>. Le contrôle de l'hypertension systolique isolée de la personne âgée est donc très important compte tenu du risque croissant d'ACV chez celle-ci. Le tabagisme est également considéré comme étant un facteur de risque important. Une méta-analyse de 22 études a montré un risque relatif d'ACV deux fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs<sup>7</sup>. Ce qui concorde avec l'augmentation du risque de 1,8 X observée dans l'étude prospective Framingham Heart Study<sup>8</sup>. Chez les individus présentant une fibrillation auriculaire sans anomalies valvulaires, l'incidence annuelle moyenne d'ACV est de l'ordre de 3 % à 5 % et ce trouble est responsable de 50 % des AVC d'origine thromboembolique<sup>9</sup>. Ceux-ci sont reliés à l'obstruction d'une artère cérébrale par une plaque athéromateuse ou un caillot sanguin d'origine non cérébrale qui a migré vers les vaisseaux cérébraux. Ce facteur de risque d'ACV est donc aussi considéré parmi les plus importants. Des facteurs prédictifs de risque élevé d'ACV pour les individus avec fibrillation auriculaire ont été identifiés: âge avancé, antécédents d'ACV ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT), hypertension systolique, antécédents d'hypertension, dysfonction ventriculaire gauche, diabète et sexe féminin associé à un âge supérieur à 75 ans<sup>10</sup>. Une synthèse des principaux facteurs de risque modifiables apparaît au tableau III.

## Gestion des facteurs de risque

### *Habitudes de vie*

L'objectif premier des interventions en prévention primaire des MCV est d'influencer et de soutenir le patient afin qu'il modifie ses habitudes de vie dans le but de minimiser ses facteurs de risque d'événements coronariens et d'ACV. Lorsque la modification du style de vie ne suffit pas, des traitements pharmacologiques pourront être amorcés. Chez les patients à risque élevé de MCV, les traitements pharmacologiques sont débutés plus rapidement et des objectifs thérapeutiques plus intenses sont recherchés. Par exemple, des valeurs cibles plus basses de tension artérielle ou de cholestérol LDL seront visées en présence d'un risque plus élevé de MCV.

L'adoption d'habitudes de vie saines devrait être recommandée à tous. Viser un poids santé, s'alimenter de façon équilibrée, être actif, s'abstenir de fumer et modérer sa consommation d'alcool sont les recommandations de base à transmettre à tous les individus. Les recommandations spécifiques suivantes correspondent

aux recommandations émises par des groupes canadiens et américains reconnus et sont les mêmes pour les deux groupes<sup>2,11</sup>. Le poids santé se situe à un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Lorsque l'IMC est  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, le tour de taille (mesuré à mi-chemin entre la crête iliaque et la première côte flottante) devrait être inférieur à 100 cm chez les hommes et à 90 cm chez les femmes. Une réduction de 10 % du poids est visée pour la première année de traitement chez les patients présentant un excédent de poids. L'alimentation devrait fournir un apport équilibré en fruits et légumes, produits céréaliers, produits laitiers à faible teneur en gras, poisson, légumineuses, volaille et viande maigre. L'apport en gras saturés devrait être limité à moins de 10 % de la diète et l'apport en cholestérol à moins de 300 mg/jour. L'apport en sel devrait être inférieur à 6 g/jour et la prise d'alcool égale ou inférieure à 2 consommations par jour pour les hommes et à 1 consommation par jour pour les femmes. Certains patients pourront grandement bénéficier d'une consultation avec une nutritionniste. Le tabagisme devrait être découragé. Il faut recommander à tous les fumeurs la cessation tabagique, évaluer la volonté de l'individu pour l'arrêt du tabac et proposer un plan d'action adapté au stade de changement identifié. Ce plan pourra inclure une référence à un programme spécialisé ou l'utilisation d'un médicament pour faciliter l'abandon du tabac. Plusieurs CLSC offrent des programmes de soutien de groupe à la cessation tabagique. Le pharmacien communautaire pourra jouer un rôle de premier plan pour favoriser la cessation tabagique chez ses patients. En plus du soutien général offert à son patient, il pourra instaurer des traitements de remplacement de la nicotine avec les timbres cutanés et la gomme à mâcher lorsque cela s'avère pertinent. Un programme de cessation tabagique appliqué aux interventions en pharmacie communautaire a été développé par l'Association pharmaceutique canadienne. L'activité physique régulière devrait être encouragée. L'objectif est d'atteindre une activité physique d'intensité modérée d'une durée minimum de 30 minutes tous les jours de la semaine. Une activité d'intensité modérée atteint de 40 % à 60 % de la capacité maximale et correspond à une marche rapide, du jogging ou du vélo. Une marche à rythme assez rapide quelques fois par semaine représente un bon point de départ pour améliorer sa forme physique. La pratique d'une activité physique d'intensité élevée n'est pas nécessaire pour assurer une bonne forme physique mais pourrait procurer des bénéfices additionnels. Une telle activité d'une durée de 20 à 40 minutes à raison de 3 à 5 fois par semaine peut être encouragée, lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée, chez les personnes qui en manifestent l'intérêt. Des exercices d'assouplissement devraient aussi être encouragés chez les patients ne présentant pas de contre-indication médicale.

**Tableau III Facteurs de risque modifiables de l'AVC<sup>4, 6</sup>**

	<b>Commentaires</b>	<b>Prévention d'un premier épisode prouvée par essai clinique</b>
<b>Hypertension artérielle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur le plus important, pour AVC tant ischémique qu'hémorragique.</li> <li>• HTA présente dans près de 70 % de tous les cas d'AVC.</li> </ul>	Oui
<b>Maladies cardiaques</b>	<p>Fibrillation auriculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmente le risque d'AVC ischémique <u>de 6 fois</u>.</li> <li>• 36 % des AVC ischémiques entre 80 et 89 ans attribuables à FA. Le risque augmente avec l'âge et l'ajout d'autres facteurs de risque.</li> </ul> <hr/> <p>Infarctus du myocarde :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence d'AVC ischémique de 1 % à 2 % par année après un IM.</li> <li>• Risque plus élevé au cours du premier mois suivant l'IM.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche : <u>doublent le risque</u>.</li> <li>• Valvulopathies.</li> </ul>	Oui
<b>Antécédents d'ischémie cérébrale transitoire ou d'AVC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une ICT précède un AVC ischémique chez 60 % des patients.</li> <li>• 35 % des patients avec une ICT non traitée auront un AVC au cours des 5 prochaines années. (20 % au cours du premier mois et 50 % au cours de la première année).</li> <li>• Risque supérieur si antécédents d'AVC.</li> </ul>	Oui
<b>Hypercholestérolémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La réduction du cholestérol diminue les risques d'AVC ischémique de 29 % et la mortalité totale de 22 % chez les patients atteints d'une maladie coronarienne.</li> </ul>	Oui
<b>Sténose de l'artère carotidienne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque proportionnel au degré de sténose.</li> </ul>	
<b>Diabète</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'AVC ischémique accru par complications diabétiques (complications microvasculaires). Risque augmenté de 1,8 à 6 fois.</li> </ul>	Non
<b>Hyperhomocystéinémie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque accru. Augmentation du risque relatif de 1,5 à 2,25 fois pour groupe avec hyperhomocystéinémie. Association avec AVC observée dans études cas-témoin mais bénéfiques de la réduction des concentrations sériques d'homocystéine sur AVC pas encore démontrés. Études en cours.</li> </ul>	Non
<b>Habitudes de vie</b>	<p>Tabagisme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de 2 à 3 fois supérieur à non-fumeurs.</li> <li>• Risque réduit de 50 % après 1 an sans fumer et revient à niveau non-fumeur 5 ans après arrêt.</li> </ul> <hr/> <p>Alcool :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible consommation : effet protecteur.</li> <li>• Consommation élevée : (&gt;300 g/sem) augmente les risques. Cela correspond approximativement à 24 consommations par semaine de vin (125 mL), de bière (250 mL) ou de spiritueux (30 mL), soit 12,5 g par consommation.</li> <li>• Risque doublé si plus de 2 consommations par jour.</li> </ul> <hr/> <p>Diète :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limiter apport en sucre, en gras et en sodium.</li> <li>• Assurer apport quotidien conforme aux recommandations alimentaires canadiennes pour folate, vitamine B6 et B12 car association avec homocystéinémie augmentant risque AVC. Les quantités recommandées varient selon l'âge de l'individu et peuvent facilement être retrouvées dans la section CLIN-INFO du CPS.</li> <li>• Apport fruits et légumes pour effets antioxydants et source de potassium.</li> </ul> <hr/> <p>Activité physique : Effet bénéfique en contrôlant autres facteurs de risque.</p>	Non
<b>Autres</b>	<p>Pour ces facteurs, le lien de causalité ou les bénéfices du traitement sont moins bien établis ou présentent des données discordantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obésité, hémocrite élevé, anémie falciforme, soufflé céphalique asymptomatique, hypercoagulabilité, hormonothérapie de remplacement, contraceptifs oraux, processus inflammatoires.</li> </ul>	

### **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est le facteur de risque modifiable d'AVC le plus prévalent et son traitement a montré une réduction substantielle du risque d'AVC. Une di-

minution de la tension diastolique de 5 à 6 mmHg réduit le risque d'AVC de 42 % après 3 ans de traitement<sup>6,12</sup>. Le traitement de l'hypertension systolique isolée de la personne âgée diminue le risque de 36 %<sup>13</sup>. Les données ac-

tuelles ne nous permettent pas d'identifier de supériorité d'une classe d'agent anti-hypertenseur pour réduire l'incidence d'AVC. Les thiazides, les  $\beta$ -bloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les dihydropyridines à longue action se sont tous avérés efficaces pour réduire le risque<sup>12</sup>. Le contrôle de la tension artérielle chez les patients à risque d'AVC devrait donc s'appuyer sur les recommandations générales canadiennes<sup>14,15</sup>. Les valeurs cibles de tension artérielle recommandées sont inférieures à 140/90 pour la population générale, inférieures à 130/80 chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale et inférieures à 125/75 chez les patients présentant une dysfonction rénale associée à une protéinurie supérieure à 1 g/jour. Les recommandations les plus récentes favorisent une combinaison d'agents anti-hypertenseurs si le choix initial n'est pas suffisamment efficace et un changement d'agent seulement si le premier choix a échoué ou en présence d'intolérance ou d'effets indésirables<sup>15</sup>. La réduction moyenne de la tension artérielle obtenue avec un agent unique est de 10 mmHg pour la tension systolique et de 5 mmHg pour la tension diastolique. La combinaison d'agents est nécessaire pour contrôler la tension artérielle d'une proportion importante de patients. Le groupe canadien suggère aussi fortement l'ajout d'un traitement antihypertenseur chez les patients ayant présenté un épisode d'AVC ou d'ICT, même en présence de tension artérielle normale. Cette dernière recommandation a été ajoutée à la suite de la publication de l'étude PROGRESS, qui a démontré une réduction de la récurrence des événements cérébrovasculaires avec la diminution de tension artérielle associée à la prise de perindopril et d'indapamide tant chez le sous-groupe hypertendu que chez le sous-groupe normotendu<sup>16</sup>. Cette étude est présentée plus en détail dans la section « Pharmacothérapie préventive pour les clients à risque élevé de maladies cardiovasculaires » du présent article. Il faut toutefois considérer les cas particuliers avant d'ajouter d'emblée un IECA chez tous les patients avec épisode récent d'AVC ou d'ICT. Plusieurs de ces individus sont des personnes âgées présentant un risque plus élevé de chutes et d'hypotension orthostatique. De plus, aucun patient de plus de 80 ans n'a été inclus dans cette étude.

### **Diabète**

Un lien de causalité entre un risque accru d'AVC et le diabète a été montré. Des études cas-témoin ont montré une augmentation relative du risque d'AVC de 1,8 à 6 fois chez les patients diabétiques<sup>4</sup>. Une étude prospective chez des hommes japonais d'Hawaï a montré un risque d'AVC deux fois plus élevé chez les diabétiques<sup>4</sup>. Aucune étude n'a pu montrer jusqu'à maintenant une association positive entre un meilleur

contrôle de la glycémie et une réduction du risque d'AVC ischémique ou des autres complications macrovasculaires<sup>12</sup>. Un contrôle glycémique optimal prévient toutefois les complications microvasculaires et est recommandé à cet effet. Le lecteur est invité à se reporter aux lignes directrices canadiennes pour le traitement du diabète pour plus de détails<sup>17</sup>. Par contre, les patients diabétiques présentent une plus grande incidence d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, et le contrôle agressif de ces deux facteurs de risque chez les patients diabétiques est recommandé<sup>4,6</sup>. Une réduction supplémentaire du risque d'AVC de 44 % par rapport au groupe contrôle a été montrée par l'étude UKPDS chez le sous-groupe de patients diabétiques pour qui un meilleur contrôle de la tension artérielle (< 150/85) était atteint<sup>18</sup>.

### **Dyslipidémie**

Des données observationnelles suggèrent que des taux élevés de cholestérol LDL sont associés à un risque supérieur d'AVC thrombotique alors que des taux de cholestérol LDL très bas (inférieurs à 1,81 mmol/L) sont associés à un risque supérieur d'AVC hémorragique<sup>12</sup>. Une première méta-analyse regroupant 13 études et publiée en 1999 a montré une réduction de 30 % du risque relatif d'AVC thrombotique avec les statines<sup>19</sup>. Une seconde méta-analyse ajoutant les résultats de deux études supplémentaires<sup>20,21</sup> a estimé la réduction du risque relatif d'AVC thrombotique par les statines à 25 %<sup>12</sup>. Dans ces deux méta-analyses, les données relatives à la prévention primaire et à la prévention secondaire de l'AVC n'étaient pas séparées. L'analyse séparée, dans une troisième méta-analyse, des études en prévention primaire de la maladie coronarienne de celles en prévention secondaire de la maladie coronarienne révèle un effet préventif de l'AVC par les statines supérieur dans les études de prévention secondaire<sup>22</sup>. Ainsi, la diminution du risque relatif d'AVC de 15 % (IC95 % : 0,58-1,24) observée pour la prévention primaire était non significative, alors que la réduction de 25 % (IC95 % : 0,65-0,87) observée pour la prévention secondaire était significative. Il faut souligner que la plupart des données sur le rôle préventif des statines pour l'AVC proviennent d'études chez des hommes d'âge moyen atteints d'une coronaropathie généralement sévère. Comme le soulignent les auteurs de cette méta-analyse, cette population n'est pas représentative de l'ensemble de la population à risque d'AVC qui, d'une manière générale, est plus âgée. Les données actuelles ne sont donc pas extrapolables à la personne âgée et des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les bénéfices des statines dans cette population à risque élevé d'AVC. Par ailleurs, l'effet de réduction du risque d'AVC n'a pas été démontré pour les classes d'agents hypolipémiants au-

tres que les statines<sup>12</sup>. L'efficacité des statines pour la prévention de l'AVC chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne est bien établie<sup>4</sup>. La décision de débiter un traitement hypolipémiant devrait donc s'appuyer sur le risque global de MCV et non pas seulement sur les valeurs du bilan lipidique. Selon les recommandations les plus récentes du groupe de travail de l'Association médicale canadienne, les valeurs cibles suivantes, adaptées au niveau de risque cardiovasculaire, sont recommandées :

duction de 21 % observée avec l'aspirine chez cette même clientèle<sup>24</sup>. Le risque d'AVC à 2 ans varie entre 2 % et 20 % selon les facteurs de risque associés. La décision d'amorcer un traitement antiplaquettaire avec l'aspirine ou un anticoagulant oral telle la warfarine doit prendre en compte le risque thrombotique et le risque de saignement présenté par le patient. Les principaux risques de saignement étant un âge égal ou supérieur à 65 ans, des antécédents d'AVC, des antécédents de saignement gastro-intestinal, la présence de comorbidités comme l'in-

**Tableau IV Valeurs cibles des lipides sanguins en fonction du niveau de risque cardiovasculaire selon l'AMC<sup>11</sup>**

Niveau de risque	Niveau cholestérol LDL (mmol/L)	Ratio cholestérol total/ cholestérol HDL	Niveau triglycérides (mmol/L)
Très élevé* (risque de MCV à 10 ans > 30 % ou antécédents de MCV ou diabète)	< 2,5	< 4	< 2,0
Élevé* (risque de MCV à 10 ans 20 %-30 %)	< 3,0	< 5	< 2,0
Modéré <sup>f</sup> (risque de MCV à 10 ans 10 %-20 %)	< 4,0	< 6	< 2,0
Faible <sup>g</sup> (risque de MCV à 10 ans < 10 %)	< 5,0	< 7	< 3,0

\* Débiter simultanément la médication et la modification des habitudes de vie

<sup>f</sup>Débiter la médication si valeurs cibles non atteintes 3 mois après la modification des habitudes de vie

<sup>g</sup>Débiter la médication si valeurs cibles non atteintes 6 mois après la modification des habitudes de vie

Une stratégie détaillée a récemment été suggérée par l'AHA pour le contrôle des lipides sanguins en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et de l'AVC<sup>2,23</sup>. Elle s'établit comme suit : 1) modifier les habitudes alimentaires en visant un apport de moins de 7 % des calories provenant de gras saturés, réduire l'apport maximum en cholestérol à 200mg/jour et augmenter l'apport en fibres à 10 à 25 g/jour; 2) augmenter l'activité physique et la perte de poids; 3) instaurer un traitement pharmacologique au besoin. Pour réduire les taux de cholestérol LDL, le premier choix est une statine mais il faut considérer l'associer à une résine ou à la niacine si la valeur cible n'est pas atteinte. Il est recommandé de corriger d'abord le cholestérol LDL puis de s'attaquer dans un deuxième temps au taux de triglycérides.

### **Fibrillation auriculaire**

Une analyse combinée des cinq principales études contrôlées contre placebo de la warfarine en prévention primaire de l'AVC ischémique chez les patients avec fibrillation auriculaire a montré une réduction de 68 % du risque relatif d'AVC<sup>4,24</sup>. Ce résultat se compare à une ré-

suffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension non contrôlée ou une néoplasie, un niveau d'anticoagulation plus intensif et la combinaison avec d'autres médicaments affectant l'hémostase<sup>25</sup>. Bien que les études aient montré un risque d'hémorragie majeure extracranienne faible (0,3 % par année), plusieurs patients présentant des risques de saignement élevés ont été exclus des études d'anticoagulation de patients avec fibrillation auriculaire. Il est possible, dans la pratique courante, que les patients traités présentent un risque de saignement supérieur et que le suivi de l'anticoagulothérapie soit moins étroit. L'influence de la qualité du suivi du traitement anticoagulant sur le risque de saignement a été bien démontrée<sup>26</sup>. Les bénéfices du traitement anticoagulant ont aussi été clairement démontrés en présence de fibrillation auriculaire paroxysmique<sup>12,24</sup>. Les recommandations consensuelles de l'American College of Chest Physicians (ACCP) publiées en janvier 2001 concernant le traitement antithrombotique en présence de fibrillation auriculaire sont présentées au tableau V.

**Tableau V** *Recommandations consensuelles de l'American College of Chest Physicians (ACCP) pour le traitement antithrombotique en présence de fibrillation auriculaire*<sup>24</sup>

Risque estimé	Facteurs de risque associés *	Recommandations 2001
Faible	< 65 ans sans maladie cardiovasculaire	Aspirine (80 à 325 mg po die)
Modéré	1 facteur de risque modéré	Aspirine (80 à 325 mg po die) ou Warfarine (RNI 2-3)
Élevé	≥ 2 facteurs de risque modéré ou 1 facteur de risque élevé	Warfarine (RNI 2-3) Aspirine si warfarine contre-indiquée Ne pas associer AAS et warfarine

\* **Facteurs de risque élevé** = antécédents d'ICT, d'embolie systémique ou d'AVC ischémique, hypertension, dysfonction ventriculaire gauche, maladie valvulaire mitrale, remplacement de valves cardiaques, âge >75 ans.

\* **Facteurs de risque modéré** = âge 65-75 ans, diabète, MCAS sans dysfonction ventriculaire gauche.

## Pharmacothérapie préventive pour les clientèles à risque élevé de maladies cardiovasculaires

### IECA

Deux études récentes nous amènent à réfléchir sur la place des IECA dans la prévention de l'AVC. La première étude randomisée et contrôlée contre placebo, PROGRESS, a étudié l'effet de l'ajout, à la médication cardiovasculaire habituelle, d'un traitement antihypertenseur avec le perindopril ou le perindopril combiné à l'indapamide chez des patients avec des antécédents d'AVC ou d'ICT au cours des 5 dernières années<sup>16</sup>. Cette étude a été réalisée au moyen d'un devis complexe. Il n'y avait pas de critère préétabli de tension artérielle pour l'inclusion à l'étude, mais des sous-groupes normotendus et hypertendus ont été constitués pour l'analyse des données. Une phase de prérandomisation de 4 semaines permettait de titrer le perindopril à 4 mg die et de s'assurer de sa tolérabilité. Par la suite, les patients étaient randomisés pour poursuivre le traitement actif ou recevoir un placebo. La double thérapie perindopril/indapamide (active ou placebo) était amorcée chez les patients pour lesquels le médecin traitant avait manifesté, avant l'inclusion du patient à l'étude, le désir d'un traitement antihypertenseur plus intense.

Cette étude a montré un effet positif de la combinaison perindopril/indapamide sur la récurrence d'AVC, et ce, tant chez le sous-groupe de patients hypertendus que chez le sous-groupe normotendu. Les tensions artérielles moyennes lors de l'inclusion à l'étude pour les sous-groupes hypertendu et normotendu étaient respectivement de 159/94 et 136/79. Pour l'ensemble des patients normotendus et hypertendus, la réduction du risque relatif d'AVC était significative avec la combinaison (43 %; IC95 % : 30 %-54 %) mais ne l'était pas avec le perindopril seul (5 %; IC95 % : 19 %-23 %). La réduction moyenne de la tension artérielle était de 12/5 mmHg

pour la combinaison alors que la réduction observée avec le perindopril seul était moindre, soit de 5/3 mmHg<sup>16</sup>. Le nombre d'AVC observé après 4 ans de suivi était de 150/1770 (8,5 %) pour le groupe ayant reçu la combinaison perindopril/indapamide comparative-ment à 255/1774 (14,4 %) pour le groupe placebo de comparaison. Cela revient à traiter 17 patients pendant 4 ans pour prévenir un AVC. Certains auteurs avancent que l'effet positif observé dans l'étude PROGRESS pourrait être relié seulement à la baisse de la tension artérielle<sup>27</sup>. Une méta-analyse de l'effet bénéfique de la réduction de la pression artérielle par différents agents antihypertenseurs pour prévenir les MCV conclut à une équivalence des différents agents<sup>28</sup>.

Par contre, selon les données de l'étude HOPE, l'ajout d'un IECA chez des patients à risque très élevé de MCV est bénéfique pour prévenir un AVC, et ce, malgré l'effet antihypertenseur modeste observé dans cette étude<sup>29,30</sup>. La réduction moyenne de la pression artérielle observée dans le groupe traité était de seulement 3,8/2,8 mmHg. Cette étude randomisée et contrôlée contre placebo a évalué l'effet du ramipril titré jusqu'à 10 mg par jour chez les patients présentant des antécédents d'événement cardiovasculaire associés à au moins un facteur de risque additionnel de MCV. Cette étude n'était pas spécifiquement une étude sur l'AVC, mais une sous-analyse spécifique pour cet élément de l'étude HOPE a été publiée<sup>31</sup>. Le risque relatif observé en comparaison avec le groupe contrôle était de 0,68 (IC95 % : 0,56-0,84) pour l'ensemble des AVC alors qu'il était de 0,39 (IC95 % : 0,22-0,67) pour l'AVC fatal, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 4,9 % à 3,4 %, observée après 4 ans de suivi. En d'autres termes, ces chiffres indiquent qu'il faudrait traiter 67 patients avec le ramipril pendant 4 ans pour prévenir un AVC. Une grande proportion des patients inclus dans l'étude recevait déjà de l'aspirine, d'autres agents antihypertenseurs et une statine. L'ajout du ramipril chez ces patients semble donc apporter des bénéfices supplémentaires, non reliés à la baisse de la tension artérielle.

## Statines

Le Heart Study Collaborative Group a publié des données intéressantes sur l'effet de la simvastatine 40 mg par jour chez les individus à risque élevé de MCV suivis pendant 5 ans<sup>32</sup>. Des hommes et des femmes âgés entre 40 et 80 ans présentant un niveau de cholestérol LDL d'au moins 3,5 mmol/L et considérés à risque élevé de maladie coronarienne étaient inclus. Le risque relatif d'AVC était significativement réduit chez la population à l'étude recevant la statine (RR = 0,75; IC95 % : 0,66-0,85). Ce résultat correspond à une réduction du risque absolu à 5 ans de 5,7 % pour le groupe placebo comparativement à 4,4 % pour le groupe simvastatine. Des bénéfices clairs ont aussi été montrés pour les événements coronariens et la mortalité.

## Aspirine

Les données actuelles ne favorisent pas l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire de l'AVC dans la population générale. Le groupe américain de services préventifs a récemment publié une méta-analyse de l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires regroupant 5 grandes études randomisées<sup>33</sup>. L'estimation de l'effet de l'aspirine à 5 ans par ce groupe de travail a produit les risques relatifs suivants : AVC total 1,02 (IC95 % : 0,85-1,23); IM 0,72 (IC95 % : 0,60-0,87); décès de cause coronarienne 0,87 (IC95 % : 0,7-1,09); mortalité toute cause 0,93 (IC95 % : 0,84 1,02); AVC hémorragique 1,4 (IC95 % : 0,9-2,0); saignement gastro-intestinal majeur 1,7 (IC95 % : 1,4-2,1). Ces résultats provenaient principalement d'une population d'hommes âgés de 50 à 65 ans et recevant l'aspirine à une dose quotidienne de 162 mg ou moins. Les auteurs soulignent que le risque moyen de base d'AVC pour l'ensemble des participants était plus faible que prévu et pourrait avoir affecté le nombre d'événements cérébrovasculaires ischémiques observés. Cela limite le pouvoir statistique des études individuelles et peut avoir mené à une sous-estimation de l'effet bénéfique de l'AAS. Une autre méta-analyse regroupant 3 études supplémentaires randomisées et contrôlées contre placebo a produit des résultats comparables montrant que l'aspirine réduisait légèrement le risque d'événements cardiovasculaires (RR = 0,89; IC95 % : 0,82-0,96), mais principalement en raison d'une réduction du risque d'infarctus du myocarde<sup>12</sup>. De plus, une revue systématique spécifique aux études réalisées chez les patients à faible risque de maladie cardiovasculaire évaluant la mortalité toute cause n'a pu déceler de réduction du risque global d'événement cardiovasculaire ou de mortalité par l'aspirine<sup>34</sup>.

L'aspirine peut donc être bénéfique pour la prévention primaire d'un infarctus du myocarde (IM) mais ne semble pas l'être pour l'AVC. Toutefois, son utilisation chez

certain patients à haut risque pourrait contribuer à prévenir un AVC ischémique. Le risque d'AVC augmente de 31 % au cours du premier mois suivant l'IM<sup>6</sup>. L'utilisation d'AAS ou d'un anticoagulant oral en présence d'un facteur de risque additionnel (p. ex. IM antérieur transmural extensif, dysfonction ventriculaire gauche importante, thrombus dans le ventricule gauche, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire associée) peut alors contribuer significativement à prévenir un AVC ischémique<sup>35</sup>. La réduction du risque d'AVC non fatal chez les patients à risque cardiovasculaire élevé est estimée à 25 % par la méta-analyse la plus récente de l'Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>36</sup>. Cette analyse regroupe 3 522 cas d'AVC non fatal et 1 424 cas d'AVC fatal.

L'utilisation d'aspirine est donc recommandée chez les patients présentant un risque de maladie coronarienne élevé, en particulier ceux pour qui le risque estimé à 10 ans est supérieur ou égal à 10 %. Des doses d'AAS entre 75 et 160 mg par jour sont recommandées car elles sont aussi efficaces que les doses supérieures et occasionnent moins d'effets indésirables<sup>2</sup>.

## Hormonothérapie

Certaines études d'observation ont suggéré un effet positif de l'hormonothérapie de remplacement sur la réduction du risque d'AVC et de décès associés. Cette hypothèse a cependant été complètement réfutée par les études prospectives récentes<sup>37-40</sup>.

Une étude randomisée contrôlée a évalué l'administration d'estradiol-17 $\beta$  1 mg/jour sans progestatif associé chez des femmes ménopausées ayant eu un épisode récent (< 90 jours) d'AVC ou d'ICT<sup>37</sup>. La durée moyenne du suivi était de 2,8 ans chez un groupe de 664 femmes dont 337 avaient reçu l'œstrogène. Les auteurs n'ont pas observé de réduction significative du risque relatif pour l'indicateur principal de décès et d'AVC non fatal (RR = 1,1; IC95 % : 0,8-1,4). Un nombre supérieur d'AVC fatals a toutefois été observé dans le groupe œstrogène lors des premiers 6 mois de traitement.

Les études HERS et WHI ont pour leur part évalué une combinaison d'œstrogènes conjugués 0,625 mg et de médroxyprogestérone 2,5 mg et n'ont pas ciblé une population ayant des antécédents de maladie cérébrovasculaire<sup>38-40</sup>. L'étude HERS a inclus des patientes postménopausées âgées de moins de 80 ans et ayant déjà présenté un événement coronarien. Même si l'incidence d'AVC ne représentait pas un indicateur primaire, une sous-analyse de l'étude HERS a été effectuée pour cet événement après un suivi moyen de 4 ans. Dans cette étude, l'hormonothérapie n'a eu ni effet bénéfique ni effet délétère pour la maladie cérébrovasculaire<sup>38</sup>. Le risque d'AVC n'était pas non plus modifié dans l'étude

HERS II avec la prolongation du suivi moyen à 6,8 ans<sup>39</sup>. L'étude WHI (Women's Health Initiative) a pour sa part ciblé des patientes postménopausées en santé, âgées entre 50 et 79 ans<sup>40</sup>. L'hormonothérapie de remplacement a été assignée au hasard à 8 506 femmes alors que 8102 femmes ont reçu un placebo. La durée prévue du suivi était initialement de 8,5 ans, mais l'étude a été abandonnée prématurément après une durée moyenne de suivi de 5,2 ans en raison d'une augmentation significative du nombre de cancers du sein dans le groupe traité. Une augmentation modérée du risque d'AVC a été observée dans l'étude WHI. Le risque d'AVC fatals et non fatals combinés était 1,41 fois plus élevé (IC95 % : 1,07-1,85) dans le groupe recevant l'hormonothérapie de remplacement comparativement au groupe placebo. L'augmentation du risque d'AVC est apparue au cours de la deuxième année d'hormonothérapie et a persisté pendant tout le traitement. Le risque absolu d'AVC à 5 ans était toutefois faible chez cette population de femmes préalablement en santé, soit de 1,5 % dans le groupe traité comparativement à 1,0 % dans le groupe placebo. Un risque légèrement accru de thrombose veineuse profonde et d'infarctus du myocarde non fatal a aussi été observé dans cette étude.

Ces données nous amènent à conclure que l'hormonothérapie de remplacement n'est pas efficace pour prévenir l'AVC et que, dans certaines circonstances, elle pourrait même en augmenter le risque. À la lumière de ces données récentes, l'hormonothérapie de remplacement n'est plus recommandée pour la prévention des MCV.

## Conclusion

Le pharmacien est sans cesse confronté à l'apparition, dans la littérature scientifique, de nouvelles données relatives à la prévention de la maladie cérébrovasculaire. Plusieurs études sont aussi en cours. Le National Institute of Neurological Disorders and Stroke a développé un programme ambitieux de recherche qui cible, entre autres, les approches chirurgicales ou pharmacologiques optimales dans certaines sous-populations ou pour certains sous-types d'AVC<sup>41</sup>. Nous devons donc rester à l'affût de toutes ces nouvelles informations qui pourront modifier nos interventions auprès de notre clientèle à risque de maladie cérébrovasculaire.

Le pharmacien peut exercer un rôle très important auprès de sa clientèle afin de prévenir l'AVC et d'en limiter les séquelles. Ainsi, il pourra être un PROMOTEUR en

contribuant activement au dépistage des clientèles à risque et à la promotion de saines habitudes de vie. Il pourra être un ÉDUCATEUR en renseignant sa clientèle sur les facteurs de risques de l'AVC et sur les stratégies pour les contrôler. Il devrait s'assurer que ses patients à risque de MCV savent reconnaître promptement les signes et symptômes d'AVC. Finalement, il devra jouer un rôle de SOUTIEN en appuyant et en encourageant les efforts de ses patients pour adopter de saines habitudes de vie et adhérer de façon optimale à leur traitement pharmacologique.

Pour toute correspondance :

Marie-Claude Vanier, professeure adjointe de clinique,  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal.  
Courriel : marie-claude.vanier@umontreal.ca

## Abstract

**Goal:** Introduce main CVA risk factors and suggest strategies to reduce the occurrence thereof. Discuss briefly the impact of major recently-published research.

**Summary:** Screening of patients at risk of cardiovascular diseases (CVD) is essential. People in this category should be aware of their estimated risk. Hypertension is the most important risk factor in the occurrence of a CVA. Smoking, atrial fibrillation, hypercholesterolemia and diabetes are also important risk factors. The interventions aim at encouraging and supporting the patient in modifying his or her lifestyle to minimize the risk of coronary incidents and CVAs. When modifying the lifestyle is insufficient, pharmacological treatments are introduced. Strategies to control those risk factors are suggested. Recent data on the use of angiotensin conversion enzyme inhibitor (ACEI), statins, aspirin and of hormone replacement therapy in the prevention of CVAs are discussed broadly.

**Conclusion:** The pharmacist can play a definite role in preventing a CVA and limiting the repercussions. He or she will be able: 1) to contribute to the screening of the at-risk clientele; 2) to inform his or her clientele about the various risk factors and about strategies to avoid them; and 3) to support his or her patients in adopting a healthy lifestyle and to comply in an optimal way to his or her pharmaceutical treatments.

## Références

1. <http://www.heartandstroke.ca>. Site Web de la Fondation des maladies du cœur du Canada (site visité le 30 septembre 2002).
2. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
3. Canadian Task Force on Preventive Health Care. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. 1994. [www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pubs/clinical\\_preventive](http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pubs/clinical_preventive) (site visité le 3 octobre 2002).
4. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et coll. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-99.
5. Liao D., Myers R., Hunt S. et coll. Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. *Stroke* 1997;28:1908-12.
6. Gorelick P.B., Sacco R.L., Smith D.B. et coll. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281(12):1112-20.
7. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-94.
8. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et coll. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312-18.
9. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
10. Lapaucis A., Albers G., Dalen J. et coll. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998;114(suppl):579S-589S.
11. Fodor J.G., Frohlich J.J., Genest J.J.G., McPherson P.R. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemias. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and other Dyslipidemias. *CMAJ* 2000;162(10):1441-7.
12. Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A. New evidence for stroke prevention. Scientific review. *JAMA* 2002;288(11):1388-95.
13. SHEP. Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
14. Feldman R.D., Campbell N., Larochelle P. et coll. Task force for the development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *CMAJ* 1999;161(2):S1-S22.
15. Canadian Hypertension Recommendations Working Group Executive Summary. The 2001 Canadian Hypertension Recommendations. What's new and what's old but still important. February 2002. [http://www.chs.md/Recomm\\_2001\\_va.pdf](http://www.chs.md/Recomm_2001_va.pdf). Site Web de la Société canadienne d'hypertension (site visité le 3 octobre 2002).
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
17. Meltzer S., Leiter L., Daneman D. et coll. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète du Canada. *CMAJ* 1998 (8 suppl): S1-31.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
19. Wharshafsky S., Packard D., Marks S.J. et coll. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999;14:763-74.
20. White H.D., Simes R.J., Anderson N.E. et coll. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
21. Schwartz G.G., Olsson A.G., Esekowitz M.D. et coll. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-18.
22. Sirol M., Bouzamondo A., Sanchez P., Lechat P. Les statines préviennent-elles le risque d'accident vasculaire cérébral? Méta-analyse. *Ann Med Interne* 2001; 152(3) : 188-93.
23. Executive summary of the third report of the National Education Cholesterol Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
24. Albers G.W., Dalen J.E., Lapaucis A. et coll. Antithrombotic Therapy in atrial fibrillation. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *CHEST* 2001;119:194S-206S.
25. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *CHEST* 2001;119:108S-121S.
26. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et coll. Managing oral anticoagulant therapy. *CHEST* 2001;119:22S-38S.
27. Van Gijn J. The PROGRESS Trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. Emerging therapies: Critique of an important advance. *Stroke* 2002;33:319-20.
28. Staessen J.A., Wang J.G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
30. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes-mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.
31. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et coll. Use of ramipril in preventing stroke: a double-blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:1-5.
32. 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.
33. Hayden M., Pignone M., Phillips C. et coll. Aspirin for the primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-172.
34. Boltri J.M., Akerson M.R., Vogel R.L. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: A systematic review of all-cause mortality. *J Fam Pract* 2002;51:700-4.
35. Cairns J.A., Théroux P., Lewis H.D. et coll. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *CHEST* 2001;119:228S-52S.
36. 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.
37. Viscoli C.M., Brass L. M., Kernan W.N. et coll. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
38. Simon J.A., Hsia J., Cauley J.A. et coll. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.
39. Grady D., Herrington D., Bittner V. 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.
40. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
41. Marler J.R. NINDS-Sponsored Clinical Trials in Stroke: Past, Present and Future. *Stroke* 2001;33:311-12.