



Dissection des artères nourricières du cerveau: anticoagulation ou inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire?

Stefan Engelter^{a,b}, Felix Fluri^a, Andrea Marugg^c, Philippe Lyrer^a

^a Neurologie und Stroke Unit; Universitätsspital Basel, ^b Felix Platter-Spital Basel, ^c Praxis Claragrabben, Basel

Quintessence

- La dissection des portions extracrâniennes des artères carotide interne («dissection carotidienne») ou vertébrale («dissection vertébrale») est l'une des causes d'ictus les plus fréquentes chez les personnes jeunes ou d'âge moyen.
- L'utilisation très répandue des anticoagulants lors d'une dissection carotidienne ou vertébrale n'est basée sur aucune preuve.
- Sur la base de considérations physiopathologiques, d'expériences cliniques et d'une méta-analyse systématique de la dissection carotidienne, il existe autant d'arguments pour que contre l'anticoagulation.
- Une étude randomisée et contrôlée comparant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à l'anticoagulation lors d'une dissection est donc nécessaire et éthiquement parfaitement justifiée.
- En attendant, la décision en faveur de l'anticoagulation ou de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ne peut être prise qu'au cas par cas, sur la base de certaines caractéristiques cliniques ou paracliniques.
- Un déficit clinique grave (NIH-Stroke Scale Score ≥ 15), une dissection intracrânienne associée, des syndromes de compression locaux sans TIA ni ictus, de même qu'une pathologie concomitante avec risque accru d'hémorragie parlent plutôt en faveur des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.
- S'il y a des signaux échographiques suggestifs d'embolies (High Intensity Transient Signals ou HITS) malgré un (double) traitement antiplaquettaire, en cas de (pseudo)occlusion de l'artère disséquée, de TIA/ictus multiples dans le même territoire artériel ou de thrombus intra-artériel flottant, c'est à l'anticoagulation qu'il faudrait donner la préférence.

Summary



Dissection of brain-supplying arteries: anticoagulation or antiplatelets?

- *Cervical artery dissection is a common cause of stroke in younger patients.*
- *Widespread use of anticoagulants in patients with cervical artery dissection (CAD) is not evidence-based.*
- *On the basis of pathophysiological considerations, clinical experience and the findings of a systematic meta-analysis on carotid dissection, there are arguments both in favour and against immediate anticoagulation in CAD patients.*
- *Thus, a randomised controlled trial comparing antiplatelets with anticoagulation is needful and ethically justified.*
- *Alternatively, antithrombotic treatment decisions can be individually tailored on the basis of particular clinical and paraclinical characteristics.*

Introduction

La dissection de la carotide interne ou de l'artère vertébrale est l'une des causes d'ictus les plus fréquentes chez les personnes jeunes ou d'âge moyen. Jusqu'à 45 ans, un accident vasculaire cérébral (ictus) sur quatre est dû à une dissection. Son incidence est estimée à 2,6/10 000 habitants [1]. La dissection de la carotide interne extracrânienne, abrégée ci-dessous en «dissection carotidienne», semble être deux fois plus fréquente que celle de l'artère vertébrale (dissection vertébrale).

Les dissections peuvent se manifester cliniquement par une ischémie cérébrale (ictus ou TIA), mais aussi par un syndrome de compression locale (parésie des nerfs crâniens postérieurs, syndrome de Horner). Des acouphènes synchrones aux pulsations peuvent parfois aussi être un symptôme de dissection. Les symptômes cités sont souvent associés à des douleurs localisées au niveau de la bifurcation et de la région latérocervicale dans la dissection carotidienne (carotidodynie), douleurs pouvant irradier vers le visage, l'oreille ou l'œil, là où elles sont parfois le plus nettement ressenties. Lors d'une dissection vertébrale, ces douleurs sont localisées dans la nuque [2].

En présence de tels symptômes, le diagnostic de suspicion de dissection carotidienne ou vertébrale pourra être confirmé par la neuroéchographie (fig. 1  et 2A ) ou la tomographie par résonance magnétique (fig. 2B). La sensibilité de la neuroéchographie est moins bonne que celle de l'IRM. Elle peut toutefois fournir des éléments suggestifs du diagnostic à la phase aiguë déjà, et l'IRM peut être faussement négative dans les premiers jours d'un hématome de la paroi.

Le sujet de cet article n'est pas le diagnostic mais le traitement antithrombotique de la dissection carotidienne/vertébrale extracrânienne. En effet, compte tenu des bénéfices et risques, son traitement par anticoagulation ou inhibition de l'agrégation plaquettaire est toujours controversé. L'anticoagulation est très souvent recommandée, mais cet avis est purement empirique car il ne repose sur aucune étude contrôlée et il est contro-

- Stroke severity of NIH stroke scale score ≥ 15 , concomitant intracranial dissection, local compression syndromes without ischaemic events, or concomitant diseases with increased bleeding risk argue in favour of antiplatelets.
- In CAD patients with (pseudo-) occlusion of the dissected artery and with high intensity transient signals in transcranial ultrasound studies despite (dual) antiplatelets, multiple ischaemic events in the same circulation or a free-floating thrombus, immediate anticoagulation is to be preferred.

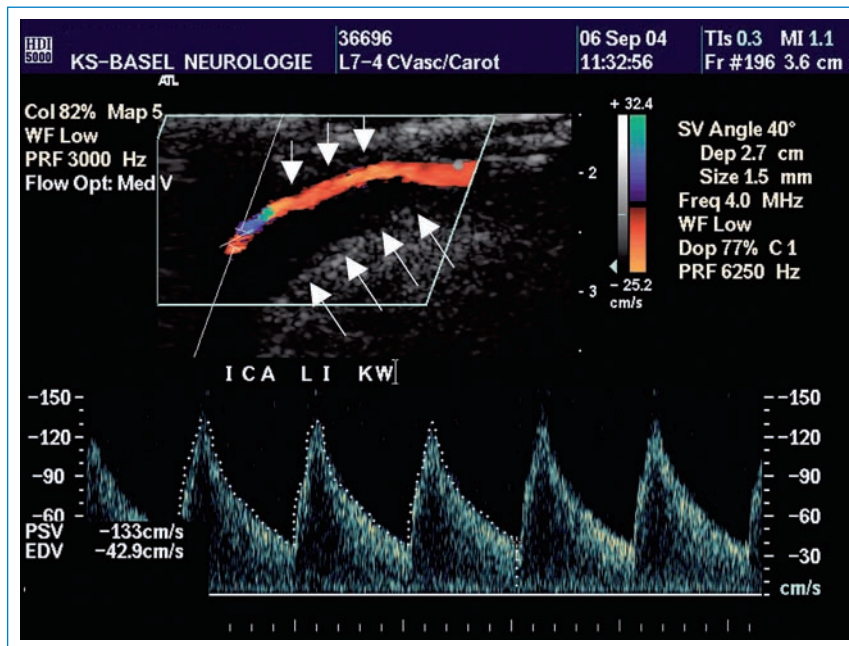


Figure 1
Échographie Doppler duplex d'une dissection extracrânienne de la carotide interne gauche: dilatation hypoéchogène de la paroi artérielle (correspondant à un hématome intramural) cervicale haute (flèche blanche). Il y a en plus une sténose de moyenne importance – selon les critères hémodynamiques – de la carotide interne distale avec absence de lésions athérosclérotiques.

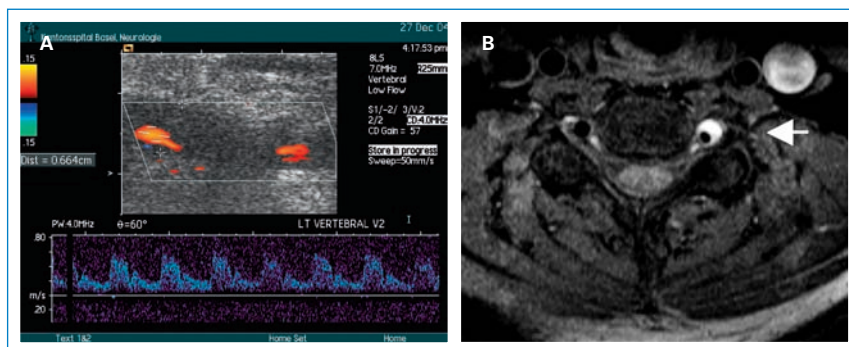


Figure 2
Échographie duplex neurovasculaire (A) et tomographie par résonance magnétique (B) d'une dissection vertébrale extracrânienne. Neuroéchographie d'une a. vertébrale avec dilatation de la paroi correspondant à un hématome intramural, qui se traduit à l'IRM (T1-saturation lipide+débit) par une accentuation falciforme du signal (flèche).
Clichés IRM reproduits avec l'aimable autorisation du PD Dr S. Wetzler, Neuroradiologie, Hôpital universitaire de Bâle.

versé parmi les experts [3–5]. En pratique clinique, il s'agit de décider comment prévenir le plus efficacement possible les infarctus cérébraux. Concrètement, c'est au clinicien de décider, en fonction de son évaluation des bénéfices et des risques de ces deux méthodes de traitement pour son patient, s'il doit le traiter par anticoagulation ou par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Pour pouvoir choisir le traitement optimal, quelques considérations physiopathologiques, les expériences cliniques faites avec ces deux options thérapeutiques ainsi que les conclusions d'une méta-analyse systématique des antithrombotiques dans la dissection carotidienne extracrânienne peuvent être utiles, et ce sont elles qui sont à la base de cet article [6].

Arguments physiopathologiques pour une anticoagulation précoce

Une dissection des artères nourricières du cerveau se produit lorsque du sang pénètre dans la paroi artérielle à la faveur d'une rupture de l'intima avec formation d'un hématome intramural. Si le sang reste dans l'espace sous-adventitial, cela peut provoquer un syndrome de compression locale, en général douloureux (syndrome de Horner, parésie de nerfs crâniens) ou évoluer vers l'hémorragie sous-arachnoïdienne [2]. Cette dernière est plus fréquente dans les dissections intracrâniennes que dans les extracrâniennes en raison des différences de structure des parois. L'hématome peut d'autre part réduire la lumière des artères carotides ou vertébrales et déclencher une ischémie cérébrale. Une telle ischémie, secondaire à une dissection carotidienne ou vertébrale, peut d'une part résulter de thrombo-embolies à partir de l'intima lésée, mais aussi d'une perturbation hémodynamique. La genèse embolique semble être la plus importante. L'échographie Doppler transcrânienne permet d'enregistrer dans 25 à 60% des cas des «High Intensity Transient Signals (HITS)» – considérés comme en rapport avec des embolies – dans l'artère cérébrale moyenne [7]. D'anciennes études, qui ont recouru à l'angiographie conventionnelle pour confirmer le diagnostic, ont pu montrer des occlusions des artères cérébrales antérieures ou moyennes chez 40 à 50% des patients ayant des dissections. L'analyse des infarctus par imagerie du parenchyme cérébral (TC, IRM-T2, IRM par diffusion) montre des images suspectes d'embolies chez la plupart des patients. Fait intéressant, les images des infarctus sont différentes selon que l'artère disséquée est occluse ou seulement sténosée [8].
Les résultats de la neuroéchographie et de l'angiographie ainsi que l'analyse de l'image des infarctus montrent que l'embolie artério-artérielle est le mécanisme le plus important de l'infarctus, alors que la perturbation hémodynamique ne semble jouer qu'un rôle mineur chez la plupart des patients.

La pathogenèse embolique pourrait être en faveur de l'anticoagulation, tout comme pour l'infarctus d'origine cardio-embolique dans la fibrillation auriculaire. Mais la transposition des résultats des études sur la fibrillation auriculaire aux patients souffrant de dissections des artères nourricières du cerveau est sujette à caution, en raison des différences dans les mécanismes pathogénétiques, les âges et les profils de risque.

Un autre argument (tout au moins théorique) en faveur d'une anticoagulation précoce est celui du risque de formation d'un thrombus en aval d'une occlusion carotidienne/cérébrale totale suite à une dissection. Dans 60 à 80% des dissections, une recanalisation de l'artère obstruée se produit en l'espace de trois mois. Ces patients courent en outre le risque que des fragments de thrombus se détachent pendant le processus de recanalisation, avec pour conséquence des obstructions des artères intracrâniennes avec infarctus d'origine embolique.

Arguments physiopathologiques contre une anticoagulation

Comme les dissections carotidiennes et/ou vertébrales correspondent à un hématome intramural, l'anticoagulation peut faire augmenter ce dernier, théoriquement tout au moins. Si le diamètre de l'artère est ainsi augmenté, cela peut provoquer ou accentuer des symptômes de compression locale, comme un syndrome de Horner douloureux ou des parésies centrales. Si la lumière vasculaire diminue, il en résulte une perturbation de l'hémodynamique. Les cas dans lesquels une progression de la sténose allant jusqu'à l'occlusion de l'artère disséquée a été constatée [9, 10] confirment qu'une perturbation hémodynamique n'est pas qu'un scénario théorique, mais que le risque d'infarctus d'origine hémodynamique – «low-flow» – est bien réel. Il n'est actuellement pas possible de savoir si et avec quelle fréquence, une telle occlusion – à retardement – se produit sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. On ignore aussi s'il faut interpréter la relation entre anticoagulation et occlusion artérielle à retardement comme étant causale ou due au hasard.

Il n'y a aucune étude comparative de substances antithrombotiques dans les dissections carotidiennes et/ou vertébrales. Dans une telle situation, pour estimer le risque et les bénéfices, on peut utiliser, par analogie, les résultats d'études de populations victimes d'accidents vasculaires cérébraux d'autres étiologies.

Une méta-analyse récemment publiée a montré que le bilan bénéfice/risque de l'anticoagulation immédiate après un ictus, sans tenir compte de son étiologie, n'est pas positif, pas plus à court qu'à long terme [11]. Dans l'ictus cardiogène embolique, l'anticoagulation mise en route dans les 48 heures a été associée à un risque environ trois

fois plus élevé d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques [12]. Elle ne doit donc généralement pas être administrée d'emblée après un accident vasculaire cérébral aigu – surtout quand il est d'origine cardio-embolique. Nul ne peut dire dans quelle mesure on peut utiliser ces résultats pour les patients ayant des dissections. Car dans la dissection carotidienne uniquement extracrânienne, le risque d'hémorragie intracérébrale comme complication du traitement semble être minime: une méta-analyse systématique a retrouvé une hémorragie intracrânienne chez deux des 414 (0,5%) patients anticoagulés, et chez aucun des 157 patients traités par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire [5]. De plus, vu que dans une étude multicentrique une thrombolyse n'a provoqué aucune hémorragie intracrânienne chez les patients ayant une dissection carotidienne [14], le risque d'une telle hémorragie symptomatique résultant de l'anticoagulation est probablement plus faible que chez les patients victimes d'infarctus cérébraux d'origine cardio-emboliques.

Selon l'étude «Warfarin versus Aspirin for Secondary Stroke Prevention (WARSS)», l'anticoagulation semble ne présenter aucun avantage dans l'ictus d'origine artérielle (non cardiaque) [13]. Chez les victimes d'ictus avec grave déficit neurologique, l'anticoagulation immédiate peut même être dangereuse, car les transformations hémorragiques symptomatiques sont plus fréquentes chez ces patients gravement atteints. Selon les recommandations générales de l'American Stroke Association, les patients ayant des dissections carotidiennes ou vertébrales et un NIH-Stroke Scale Score ≥ 15 ne devraient pas être anticoagulés.

Expériences cliniques avec les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et l'anticoagulation dans les dissections

Les dissections au niveau cervical des artères nourricières du cerveau provoquent généralement des symptômes d'ischémie cérébrale ou de compression locale. Des hémorragies sous-arachnoïdiennes peuvent également se produire, mais elles sont plus fréquentes, il est vrai, avec les dissections intracrâniennes qu'avec celles qui sont extracrâniennes. Sur 116 patients ayant une dissection carotidienne ou vertébrale cervicale, quatre (3%) ont présenté une hémorragie sous-arachnoïdienne. C'est pourquoi il faut absolument demander une TC ou une IRM du parenchyme cérébral avant tout traitement antithrombotique, et surtout avant toute anticoagulation. Le fait que les hémorragies sont plus fréquentes (jusqu'à 20%) avec les dissections intracrâniennes peut être un argument en faveur de la réticence à l'anticoagulation en cas de progression de la dissection en aval.

Expériences cliniques sur la prévention de (nouvelles) ischémies cérébrales

De nombreux patients décrivent des symptômes d'alarme avant leur ictus (TIA, douleurs à localisations typiques). Mais la latence entre ces symptômes et le déclenchement de l'ictus est de quelques minutes à quelques heures chez la moitié d'entre eux, ce qui fait que la chance d'une intervention préventive est minime.

Dans le monitoring par échographie transcrânienne, les patients ayant des dissections avec ictus ont plus souvent des signaux transitoires de haute intensité (High Intensity Transient Signals; HITS) que ceux ayant des symptômes uniquement non ischémiques (par ex. syndrome de Horner douloureux). Dans de petites séries, pratiquement tous les patients avec une dissection et ayant eu des épisodes répétés d'ischémie présentaient de tels signaux d'embolies à l'échographie. Ces deux constatations permettent de penser que les patients ayant des signaux échographiques d'embolies ont un risque augmenté de faire un ictus, et qu'ils ont besoin d'un traitement antithrombotique plus énergique que ceux qui ne présentent pas de tels signaux. Mais malheureusement, ces signaux d'embolies peuvent apparaître ou persister malgré le traitement antithrombotique. Il n'existe pas non plus de relation entre le nombre de signaux emboliques enregistrés par unité de temps et le choix de l'anticoagulation ou des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Dans les sténoses carotidiennes athérosclérotiques, une petite étude a pu montrer que les signaux échographiques d'embolies pouvaient être mieux atténués par les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire que par les anticoagulants [15]. L'association aspirine et clopidogrel est plus efficace que l'aspirine en monothérapie [16]. Mais l'observation d'un cas a montré que les signaux emboliques, apparus en association avec des accidents ischémiques cliniques, ont persisté malgré cette double thérapie antiagrégante, même en association à l'héparine i.v. Les signaux échographiques d'embolies peuvent donc être utiles pour identifier les patients avec une dissection et à haut risque d'ischémie; mais personne ne peut actuellement dire quelles sont les meilleures options préventives.

Un nouvel accident cérébral ischémique a été décrit chez des patients ayant une dissection carotidienne sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, et même sous anticoagulation efficace [5]. Un ictus ne peut donc être exclu, même sous anticoagulation.

Une étude canadienne (n = 105) a compté plus d'accidents «ictus, TIA ou décès» dans le groupe aspirine (12,4%) que dans le groupe des anticoagulés (8,3%). Cela a été exactement le contraire dans une étude mexicaine portant sur 130 patients avec une dissection: 10% des patients anticoagulés, mais 7% seulement de ceux sous aspirine

ont été victimes d'un accident vasculaire cérébral. Dans une série allemande portant sur plus de 100 patients avec une dissection, il n'y a eu aucun ictus pendant toute la phase d'observation, que ce soit dans le groupe anticoagulé ou dans celui sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Une TIA a été enregistrée chez un patient parmi les 113 anticoagulés, mais chez six des neuf mis sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Par contre, un des patients anticoagulés a été victime d'une hémorragie intracrânienne symptomatique, ce qui n'a pas été observé dans l'autre groupe. Tout cela montre bien à quel point il est important de peser les bénéfices potentiels et les risques de ces deux options thérapeutiques.

Méta-analyse systématique des anti-thrombotiques dans la dissection carotidienne extracrânienne

Les études contrôlées comparant les antithrombotiques aux placebos ou à d'autres témoins sont aussi peu nombreuses que celles comparant les anticoagulants aux inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire dans la dissection carotidienne ou vertébrale. C'est pourquoi la méthodologie de la Cochrane Review a été appliquée, sous la forme d'une méta-analyse systématique, à toutes les études non randomisées et séries de cas ayant traité au moins quatre patients, soit par inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire soit par anticoagulants, et stratifié l'«outcome» en fonction de l'option antithrombotique choisie [5]. Les premières variables d'«outcome» ont été soit «décès» soit «décès ou handicap» jusqu'au terme de la période d'observation. 26 études ont été recensées pour une analyse comparative, portant sur un total de 327 patients ayant reçu soit un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire soit un anticoagulant. Deux des 109 patients sous inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (1,8%) et quatre des 218 sous anticoagulants (1,8%) sont décédés pendant la période d'observation. L'odds ratio de Peto avec 1,59 (intervalle de confiance à 95% 0,22-11,59) n'a montré aucune différence significative entre ces deux options thérapeutiques. Et même pour «décès ou handicap», il n'y a eu aucune différence significative entre les deux groupes de traitement, avec une odds ratio de Peto de 1,94 (intervalle de confiance à 95% 0,76-4,91).

Etude randomisée et contrôlée

Les considérations physiopathologiques dont il a été question plus haut, les observations cliniques et paracliniques ainsi que les résultats de la méta-analyse systématique montrent bien qu'une grande étude randomisée et contrôlée est souhaitable et éthiquement parfaitement justifiée pour faire la comparaison entre anticoagulation et inhibition

de l'agrégation plaquettaire dans la dissection carotidienne ou vertébrale. Le protocole de cette étude doit comporter une définition de la dissection, des critères diagnostiques précis, une allocation stricte d'attribution par randomisation au traitement, un bras anticoagulation et un bras inhibition de l'agrégation plaquettaire, de même qu'une observation de l'évolution indépendante, en aveugle. Les deux bras de traitement doivent dans toute la mesure du possible être équilibrés en ce qui concerne la symptomatologie clinique

Tableau 1. Arguments cliniques et paracliniques pour et contre une anticoagulation précoce des patients ayant une dissection extracrânienne des artères carotide interne ou vertébrale.

Arguments pour une anticoagulation précoce
Signaux d'embolie à l'échographie (HITS) malgré double antiagrégation plaquettaire
Occlusion ou pseudo-occlusion de l'artère disséquée
Multiples TIA/accidents vasculaires cérébraux
Thrombus flottant dans l'artère disséquée
Arguments contre une anticoagulation précoce
Grave déficit clinique (NIH-Stroke Scale Score ≥ 15)
Pas possible d'avoir une imagerie du parenchyme cérébral (TC/IRM)
Dissection intracrânienne concomitante
Syndromes de compression locale sans TIA ni ictus
Maladie concomitante avec risque accru d'hémorragie

Ce tableau se base sur des considérations physiopathologiques, des observations cliniques et conclusions analogiques et représente le point de vue des auteurs. Il n'a pas la prétention d'être exhaustif.

(ictus contre TIA contre symptômes de compression purement locaux), l'importance du déficit clinique et la proportion des patients sous traitement antithrombotique. La proportion des dissections carotidiennes doit être identique à celle des dissections vertébrales dans les deux bras de traitement, car il peut y avoir des différences dans l'incidence des hémorragies. Le traitement doit être mis en route le plus rapidement possible, car les accidents ischémiques à répétition se produisent principalement au cours des premiers jours ou des premières semaines. Avec les données dont nous disposons à l'heure actuelle, nous estimons qu'il faudrait au moins 1400 patients dans chaque bras de traitement pour pouvoir enregistrer une différence de 5% au moins par rapport aux patients décédés ou handicapés à vie (de 20 à 15%). Une telle étude se heurtera très probablement à des difficultés au niveau du financement et du recrutement des patients vu que l'industrie n'a aucun intérêt commercial à contribuer à sa réalisation. Mais elle est très importante et mettrait fin à la controverse de plusieurs dizaines d'années sur l'anticoagulation immédiate ou non des patients ayant une dissection. En fait, une étude de faisabilité a déjà commencé en Grande-Bretagne. Si une étude sur la dissection est effectuée chez nous – et nous y réfléchissons – il faudra encourager la participation. Mais en attendant, puisse le tableau 1 être utile pour prendre une décision thérapeutique individuelle.

Références

- Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006;67(10):1809–12.
- Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001;344(12):898–906.
- Lyrer PA. Extracranial arterial dissection: Anticoagulation is the treatment of choice: Against. *Stroke*. 2005;36(9):2042–3.
- Norris JW. Extracranial arterial dissection: Anticoagulation is the treatment of choice: For. *Stroke*. 2005;36(9):2041–2.
- Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000255.
- Engelter ST, Brandt T, Debetto S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, et al. for the Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP)-Study Group. Antiplatelets vs anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*. 2007;38:2605–11.
- Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, Besselmann M, Braun B, Ringelstein EB. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):181–5.
- Bonati LH, Wetzel SG, Gandjour J, Baumgartner RW, Lyrer PA, Engelter ST. Diffusion weighted imaging in stroke attributable to internal carotid artery dissection – the significance of vessel patency. *Stroke*. 2007 [in press].
- Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, Bohner G, Klingebiel R, Leistner S, et al. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(4):296–303.
- Fluri F, Lyrer PA, Steck AJ, Engelter ST. Internal carotid artery dissection with occlusion during heparin therapy. *Schweiz Arch Neurol Psych*. 2007 [in press].
- Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000024.
- 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;2:423–30.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1444–51.
- Georgiadis D, Lanczik O, Schwab S, Engelter S, Sztajzel R, Arnold M, et al. IV thrombolysis in patients with acute stroke due to spontaneous carotid dissection. *Neurology*. 2005;64(9):1612–4.
- Goertler M, Blaser T, Krueger S, Hofmann K, Baeumer M, Wallech CW. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):338–42.
- Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233–40.

D'autres références sont disponibles auprès des auteurs.

Correspondance:
PD Dr S. Engelter
Leitender Arzt Neurologie
Hirnschlagbehandlungskette
Universitätsspital Basel –
Felix Platter-Spital
Cervical Artery Dissection
in Ischemic Stroke Patients
(CADISP)-Study Group
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sengelter@uhbs.ch