HAL open science

Sténoses carotidiennes athéromateuses : causes fondamentales et conséquences cliniques

Benjamin Kretz

To cite this version:

Benjamin Kretz. Sténoses carotidiennes athéromateuses : causes fondamentales et conséquences cliniques. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2014. Français. NNT : 2014DIJOMU04 . tel-01805170

HAL Id: tel-01805170

https://theses.hal.science/tel-01805170

Submitted on 1 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sténoses carotidiennes athéromateuses : causes fondamentales et conséquences cliniques.

Table des matières

INTRODUCTION 6
PRE-REQUIS 9
I. La plaque d'athérome 9
A. Composition de la plaque 10
B. Risques évolutifs et concept de plaque à risque 12
C. La plaque carotidienne à risque 14
D. Problématique 15
II. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) 17
A. Définitions - épidémiologie 17
B. Etiologies des AVC ischémiques 19
C. Prise en charge des AVC ischémiques carotidiens 21
1) Prise en charge médicale d'une sténose carotidienne 22
2) Traitement chirurgical d'une sténose carotidienne 23
III. Indications et résultats de l'endartériectomie carotidienne 24
A. Histoire de la chirurgie carotidienne (d'après le travail du Dr M. Lacombe) 24
B. Définitions 27
1) Symptomatologie neuro-vasculaire 27
2) Degré de sténose carotidienne 28
3) Morbidité et mortalité péri-opératoires 29
C. Les grandes études en chirurgie carotidienne 31
1) Indications et résultats de la chirurgie carotidienne chez les patients symptomatiques 32
2) Indications et résultats de la chirurgie carotidienne chez les patients asymptomatiques 34
3) Développement de l'angioplastie et concept de patient à « haut risque chirurgical » 36
4) Synthèse des indications de la chirurgie carotidienne 41
5) Questions et concepts d'actualité 46
TRAVAUX DE RECHERCHE 48
I. Le versant clinique : le « patient à risque » en chirurgie carotidienne 48
A. Mise en place d'une base de données en chirurgie carotidienne 48

1) Paramètres recueillis 51
2) Résultat de la série globale 2003-2012 56
3) Conclusion 67
B. Influence de la fonction rénale sur les résultats de la chirurgie carotidienne 68
1) Introduction 68
2) Article (J Vasc Surg. 2010 Jan;51(1):43-50) 69
3) Discussion 78
C. Influence du statut de la carotide controlatérale sur les résultats de la chirurgie carotidienne .. 81
1) Introduction 81
2) Article (Ann VascSurg. 2012 Aug;26(6):766-74) 82
3) Discussion 92
D. Proposition d'un score pronostic de shunt carotidien 95
1) Introduction 95
2) Article (Ann Vasc Surg. 2013 Dec) 96
3) Discussion 104
E. Influence du délai de prise en charge chirurgicale d'une sténose carotidienne symptomatique (Ann VascSurg – en révision) 108
1) Introduction 108
2) Patients et méthode 109
3) Résultats 112
4) Discussion 120
II. Versant fondamental : « la plaque à risque » 125
A. Constitution d'une banque biologique : le protocole ATHERO 125
1) Constitution de la banque (CRB Ferdinand Cabanne –Dijon) 125
2) ATHERO-01 125
3) ATHERO-02 126
B. Caractérisation lipidomique et génomique des sténoses carotidiennes athéromateuses (en cours) 127
1) CALISCA 128
2) GELISCA 134
CONCLUSION GENERALE 138
BIBLIOGRAPHIE 140

Table des Illustrations

Figures :

Figure 1 : Classification des lésions d'athérosclérose 10
Figure 2 : Critères majeurs et mineurs de vulnérabilité de plaque d'athérome 13
Figure 3 : Algorithme de prise en charge des AVC HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mai 2009 21
Figure 4: Méthode de mesure du degré de sténose selon NASCET et ECST et correspondances entre les deux méthodes 29
Figure 5: Conclusions des essais thérapeutiques en chirurgie carotidienne. 41
Figure 6: Recommandations des sociétés savantes sur les taux combinés de morbi-mortalité (TCMM) post opératoires maximum autorisés en chirurgie carotidienne 41
Figure 7: Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les indications du traitement des sténoses carotidiennes symptomatiques 44
Figure 8: Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les indications du traitement des sténoses carotidiennes asymptomatiques 45
Figure 9: Formulaire de saisie de la symptomatologie neuro-vasculaire chez les patients symptomatiques 53
Figure 10 : Formulaire de saisie des résultats d'imagerie pré-opératoire 54
Figure 11 : Nombre de sténoses carotidiennes prises en charge de 2003 à 2012 56
Figure 12 : Origine démographique des patients 57
Figure 13: Pyramide des âges des patients pris en charge 58
Figure 14 : Symptomatologie neuro-vasculaire des patients pris en charge 60
Figure 15 : Activité de chirurgie vasculaire et symptomatologie neuro-vasculaire 60
Figure 16 : Courbe de survie de la population d'étude 65
Figure 17 : Courbe de survie sans AVC de la population d'étude 65

Tableaux :

Tableau 1: Critères d'exclusion des études NASCET et ACAS et critères d'inclusion de l'étude SAPPHIRE. 38

INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité et la principale cause d'invalidité dans les pays industrialisés.[1]Le risque de décès est de 10 à 30% par épisode.[2]On estime en France à 140 000 le nombre de nouveaux AVC survenant chaque année. Le coût humain et financier des AVC, lié essentiellement aux séquelles neurologiques éventuelles, est estimé à 8,4 milliards d'euros de dépenses sanitaires et médico-sociales. [3, 4]

La vascularisation cérébrale est assurée par quatre axes artériels, les artères carotides droite et gauche en avant et les artères vertébrales droites et gauche en arrière, qui s'unissent à la base du crâne pour former un cercle anastomotique.

L'origine des AVC est soit hémorragique, par rupture d'un vaisseau, soit ischémique, par défaut de perfusion cérébrale. Chez les patients âgés de plus de 55 ans, les AVC ischémiques représentent plus de 80% de l'ensemble des AVC. Ces AVC ischémiques sont causés par des lésions athéromateuses sténosantes de la bifurcation carotidienne dans 20 à 40% des cas. [5]

Le traitement de référence des lésions sténosantes de haut grade de la bifurcation carotidienne est la chirurgie associée à un traitement médical.[2]Ce traitement a été validé par des grands essais cliniques dans les années 80 et 90. Ce traitement est idéalement préventif de la survenue ou de la récidive d'un AVC. Le principal écueil de la chirurgie carotidienne est le risque de provoquer un AVC au moment de l'intervention, qui doit être inférieur au risque neurologique spontané. Il est donc indispensable d'analyser la balance risque/bénéfice individuelle avant d'envisager une chirurgie carotidienne.

Les mécanismes menant à un AVC spontané ou en péri-opératoire d'une chirurgie carotidienne sont encore partiellement méconnus. De même, les étapes de la formation de la plaque athéromateuse et les causes de son instabilité menant aux symptômes sont loin d'être maitrisés.

Deux axes de recherche se sont dégagés dans la compréhension des mécanismes menant à un AVC à partir d'une sténose carotidienne athéromateuse.

- Le premier axe consiste à partir du patient et de ses données cliniques, pour comprendre pourquoi la chirurgie carotidienne s'est compliquée. C'est le concept de « patient à risque.»
- L'autre axe de recherche, met en avant la plaque d'athérome, dans le but de comprendre les mécanismes de sa formation, de son évolution et de ses complications (thrombose, rupture de plaque) menant à un AVC.C'est le concept de « plaque à risque »

Nous avons mis en place une base de données prospective des patients opérés depuis 2003, d'une sténose carotidienne hémodynamiquement significative dans le service de chirurgie cardio-vasculaire du CHU de Dijon. Cette base de données cliniques constitue le point de départ de ce travail de thèse. Conscients de l'intérêt du concept de plaque à risque, nous avons intégré à cette base clinique, une batterie de prélèvements biologiques afin de constituer une sérothèque et une tissuthèque nous offrant des perspectives de recherche fondamentale.

Nous présenterons d'abord l'histoire de la chirurgie carotidienne, jusqu'aux résultats des grands essais qui ont posé les indications actuelles. Dans le cadre du concept de « patient à risque », notre propos concernera ensuite les patients pris en charge dans notre service entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2012.Nous aborderons l'ensemble de nos résultats au cours de cette période, puis différents travaux de recherche clinique, visant à identifier les patients susceptibles de présenter des complications péri-opératoires. Ainsi nous examinerons

successivement l'influence de la fonction rénale et celle du statut de l'artère carotide controlatérale sur les résultats de la chirurgie carotidienne. Nous présenterons ensuite un travail sur les mécanismes d'intolérance au clampage carotidien en cours d'intervention, menant à la proposition d'un score prédictif de shunt carotidien. Ces trois travaux ont fait chacun l'objet d'une publication scientifique. Une étude de l'influence du délai entre les symptômes et la chirurgie, en cours d'examen par le comité de lecture d'une revue scientifique, sera également présentée.

Dans une dernière partie, nous aborderons le versant biologique de la plaque athéromateuse carotidienne. Nous présenterons les moyens de constitution d'une collection biologique puis les projets d'analyse lipidique et génomique, dont l'objectif principal sera d'identifier des facteurs d'instabilité des plaques d'athérome de la bifurcation carotidienne.

PRE-REQUIS

I. La plaque d'athérome

L'athérosclérose est à l'origine de nombreuses pathologies cardio-vasculaires dites occlusives dont les principales sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Les cardiopathies ischémiques et les AVC sont parmi les premières causes de mortalité dans le monde (respectivement 7,4 et 5,1 millions de décès en 1998 selon le rapport sur la santé dans le monde de l'OMS de 1999).[6]

Le développement de l'athérosclérose est majoré en présence de facteurs de risque identifiés de longue date que sont le tabac, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie, l'obésité, l'âge, le manque d'activité physique et une composante héréditaire.

Si la prévalence mondiale de ces pathologies est en augmentation, en raison de l'adoption par des populations jusque-là épargnées des modes de vie occidentaux, l'athérosclérose n'est pas une maladie des temps modernes. En effet, des plaques d'athérome authentiques ont été identifiées au sein des corps momifiés égyptiens.[6]

Scarpa a été le premier à décrire une maladie de la couche interne des grosses artères.[7] Pour lui, l'anévrisme de l'aorte résultait « d'une dégénérescence de la couche interne de l'artère, lente, à ulcération pathologique stéatomateuse, fongueuse et squameuse ». Le terme d'*athérome*, du grec *athara* : « bouillie de farine ou de gruau », a été proposé pour la première fois par Albrecht von Haller en 1755. Puis deux théories se sont opposées : au 19ème siècle : Lobstein préférait utiliser le terme *artériosclérose* considérant que les altérations artérielles étaient dues à une mauvaise nutrition des vaisseaux. Au contraire, Virchow parlait

d'*endartérite déformante* pour souligner le caractère inflammatoire de la maladie. C'est finalement Marchand, en 1904, qui inventa le terme d'*athérosclérose*, reflétant la dualité lésionnelle, athéromateuse et scléreuse, de la maladie.

A. Composition de la plaque

Les plaques d'athérosclérose se développent dans la zone sous endothéliale de l'intima, suivant une séquence imparfaitement connue. La classification des lésions d'athérosclérose établie par Stary, reprise en partie par l'American Heart Association sert actuellement de référence. (*fig.1*)

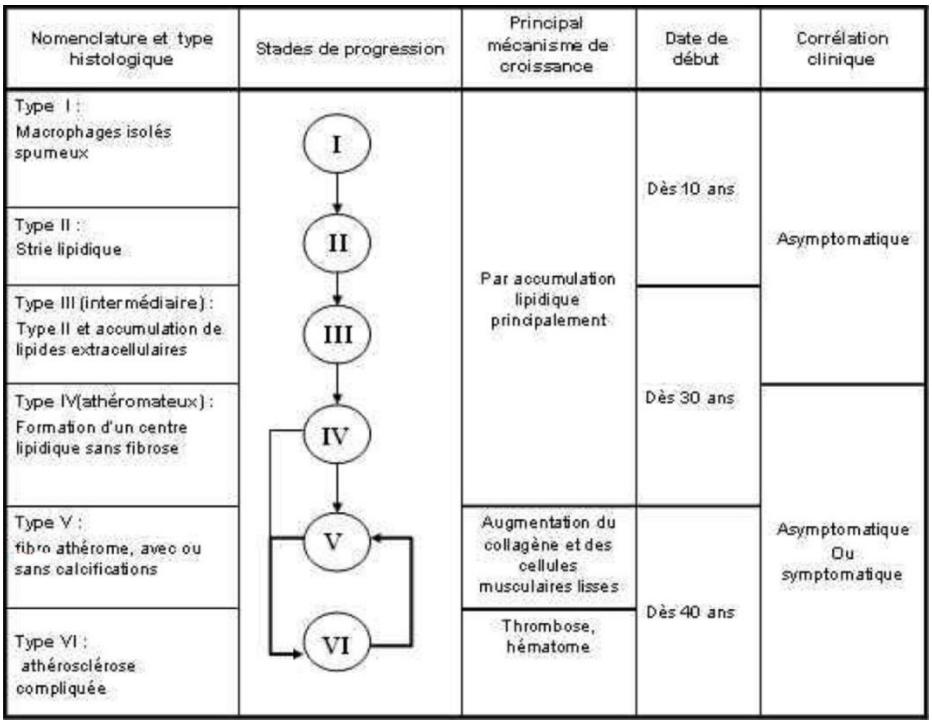


Figure 1 : Classification des lésions d'athérosclérose

Les mécanismes de l'athérogenèse ne sont pas encore tous élucidés. La formation et l'évolution de la plaque d'athérosclérose peuvent être schématisées en plusieurs étapes :

- Pénétration et rétention des low density lipoprotein(LDL) au niveau de l'intima.

Suite à leur pénétration et leur rétention préférentielles, ces lipoprotéines athérogènes s'accumulent dans l'espace sous-endothélial, déclenchant le recrutement et l'infiltration de monocytes circulants dans l'intima, conduisant à la constitution de stries graisseuses, dites stries lipidiques, à la surface luminale.[8-14]

- modification oxydative de ces LDL

-recrutement monocytaire : pénétration de monocytes au niveau de l'intima et formation des cellules spumeuses par capture des LDL par les macrophages,

- Prolifération des cellules musculaires lisses qui migrent en direction de l'intima,

- Sécrétion de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycanes par les cellules musculaires lisses (CML)

- Accumulation de tissu conjonctif, de lipides, de cellules musculaires lisses et de cellules spumeuses,

- Formation du cœur lipidique à partir des éléments lipidiques accumulés par nécrose des cellules spumeuses,

Cette plaque d'athérome dite « stable » peut devenir évolutive avec :

- Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu de l'espace sous-endothélial,

- Adhésion et activation plaquettaire provoquant une thrombose.

B. Risques évolutifs et concept de plaque à risque

L'athérome peut rester longtemps asymptomatique mais une déstabilisation de la plaque peut être responsable soit de la thrombose in situ, soit d'un mécanisme embolique, ayant pour conséquence une occlusion vasculaire menant au symptôme.

On appelle plaque à risque ou vulnérable la plaque présente immédiatement avant la thrombose ou la plaque précurseur de rupture de plaque. [15]

Un cœur lipidique important et nécrotique et une chape fibreuse fine sont les deux composants clés de cette plaque vulnérable. A l'inverse, l'une des caractéristiques essentielles des plaques dites stables est la présence d'une chape fibreuse épaisse enrichie en CML et en collagène.

Différentes types de plaque vulnérable ont été décrits :

• Plaque "pré-rupture" (*Rupture-prone plaque*) avec un volumineux coeur lipidique et une chape fibreuse fine et infiltrée par des macrophages

• Plaque rompue avec un thrombus sub-occlusif.

• Plaque "pré-érosion" (*Erosion-prone plaque*) avec une matrice riche en protéoglycanes dans une plaque riche en cellule musculaire lisse.

• Plaque érodée avec un thrombus sub-occlusif.

• Hémorragie intra-plaque secondaire à une fuite provenant des vasa vasorum.

• Bourgeon calcifié faisant protrusion dans la lumière du vaisseau.

• Plaque sténosante chronique avec des calcifications sévères et du vieux thrombus

Une conférence de consensus multidisciplinaire, reprenait récemment les critères majeurs et mineurs permettant d'évaluer la vulnérabilité de la plaque d'athérome.[16, 17] (*fig. 2*)

Une combinaison d'un ou plusieurs critères majeurs est considérée suffisante pour attester de la vulnérabilité d'une plaque d'athérome :

- Critères majeurs de vulnérabilité de plaque:

Inflammation de la plaque avec infiltration importante de cellules inflammatoires.[18]

Large cœur lipidique recouvert d'une chape fibreuse fine. L'épaisseur de la chape doit être inférieure à 100 µm et le cœur lipidique doit représenter plus de 40% du volume de la totalité de la plaque.[19]

Dénudation de l'endothélium recouverte d'une agrégation plaquettaire. Ces plaques sont caractérisées par une érosion superficielle et des dépôts de fibrine ou d'agrégats plaquettaires en superficie.

Plaque fissurée. Il s'agit de plaque avec une fissure ou une rupture récente de la chape fibreuse qui n'a pas encore été responsable de thrombus occlusif mais qui est à haut risque de thrombus occlusif ou embolique.

Sténose sévère > 90%. A la surface des plaques responsables de sténose sévère, les forces de cisaillement engendrent un risque important de thrombose et d'occlusion aiguë.

- Critères mineurs de vulnérabilité de plaque:

Hémorragie intra-plaque en lien avec les néo vaisseaux est considérée par certains comme critère majeure. Elle est responsable d'une augmentation brutale du volume de la plaque et augmente le risque de rupture de la chape fibreuse.

Nodule calcifié superficiel engendrerait une fragilisation de la plaque aux forces de cisaillement.[8]

Plaque jaune vif en angioscopie peut indiquer un large cœur lipidique avec une chape fibreuse fine mais manque beaucoup de spécificité.[20]

Dysfonction endothéliale. Retrouvée chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, elle est un facteur prédictif de coronaropathie.[21]

Remodelage positif externe. Certaines lésions athéromateuses ont peu d'effet sténosant mais entrainent un remodelage positif autour de la lumière. Une volumineuse plaque d'athérome peut alors affecter une artère sans que sa lumière ne paraisse significativement rétrécie. Certains auteurs ont retrouvé ce remodelage comme marqueur de vulnérabilité de la plaque.

Figure 2 : Critères majeurs et mineurs de vulnérabilité de plaque d'athérome

Si au niveau coronarien, la rupture de plaque et la thrombose in situ consécutive sont le mécanisme responsable d'infarctus du myocarde le plus souvent observé, au niveau carotidien, la physiopathologie est différente. Les cas d'AVC dus à un épisode de thrombose aiguë de l'origine de la carotide interne sont peu fréquents et le plus souvent en lien avec un embole d'origine cardiaque (et non avec une thrombose aiguë sur une rupture de plaque carotidienne).

Le principal mécanisme d'AVC en lien avec une sténose carotidienne est embolique par migration dans la vascularisation artérielle intracérébrale de fragment de plaque ou de débris fibrino-cruoriques formés au contact de la plaque d'athérome.

Toutefois, comme pour la plaque coronarienne, la rupture de plaque au niveau carotidien semble être un évènement majeur dans la chaine des évènements conduisant à l'évènement clinique.

C. La plaque carotidienne à risque

Plusieurs études histologiques des pièces d'endartériectomie carotidienne ont trouvé des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de la plaque associées à la survenue d'un accident vasculaire cérébral.

Redgrave et al, ont rapporté une analyse histologique précise de 526 plaques symptomatiques d'athérosclérose carotidienne.[22] Ils ont observé une prévalence élevée de rupture de chape fibreuse, de cœur lipidique volumineux et d'infiltration importante de macrophage. L'infiltration marquée de macrophage dans la plaque était fortement associée à la rupture de chape fibreuse et au délai AVC-analyse histologique, mettant en avant le lien entre inflammation et instabilité de la plaque. L'hémorragie intra plaque était fortement associée à la rupture de chape mais faiblement au délai AVC-analyse histologique. En revanche, la néo

vascularisation et l'infiltration de lymphocytes n'étaient pas significativement associées à la rupture de chape ou au délai depuis l'AVC.

Une autre équipe a observé que la présence d'un thrombus au contact d'une rupture de chape fibreuse était un facteur déterminant dans la survenue d'un AVC et que celui-ci pouvait persister plusieurs semaines.[23]L'épaisseur seuil de la chape de plaque carotidienne permettant de distinguer une chape rompue d'une chape intacte a été établi à 200 µm.[9, 11]

D. Problématique

L'athérosclérose carotidienne est une pathologie très fréquente. Une méta-analyse récente de26 études épidémiologiques regroupant 22636 patients retrouvait une prévalence de sténose modérée (>50%) et sévère (>70%) de 4.2 et 1.7%respectivement. [12] Parmi les patients âgés de plus de 70 ans, la prévalence de sténose>50% atteignait 12.5% chez les hommes et 6.9% chez les femmes.

Les facteurs associés à une sténose carotidienne modérée sont l'âge > 60 ans, l'hypertension, le tabagisme actif, la coronaropathie et l'hypercholesterolémie.[14] Très récemment il a également été mis en évidence une prévalence supérieure chez les individus « caucasiens », par rapport aux autres races..[13] Les patients présentant une autre atteinte athéromateuse sont également à risque avec une prévalence de sténose modérée de 12.8% chez les coronariens et de 23.2% chez les artériopathes des membres inférieurs.[24, 25]

Si les indications de la chirurgie des sténoses carotidiennes ayant été responsables d'un AVC sont de mieux en mieux codifiées, la prise en charge des sténoses carotidiennes dites asymptomatiques restent l'objet de nombreux débats.

Pour ces dernières, les études récentes révèlent un risque d'AVC homolatéral à la lésion de l'ordre de 1% à 2% par an pour des sténoses sévères.[26-29] Comme nous le reverrons dans le chapitre suivant, la frontière entre le risque d'AVC spontané lié à une sténose carotidienne et le risque d'AVC provoqué par la chirurgie est mince. Se pose alors le problème de la balance risque/bénéfice dans la décision d'opérer une sténose carotidienne.

Jusqu'à présent les indications face à une sténose carotidienne sévère et asymptomatique ne reposaient que sur le degré de sténose. Dans les guidelines récents des sociétés américaines et européennes sont apparues des précisions concernant le sexe et l'espérance de vie des patients qui doit être de plus de 3 à 5 ans pour tirer bénéfice de l'intervention.[2, 30] L'endartériectomie est recommandée chez les hommes de moins de 75 ans et chez les femmes en bonne santé.

L'objectif actuel de la réflexion est de pouvoir cibler les patients dont la plaque d'athérome est à risque et de leur proposer à eux seuls une chirurgie carotidienne préventive d'un AVC. C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail de thèse dont l'objectif est d'essayer d'identifier des groupes de patients pour lequel le risque opératoire semble plus élevé (patient à risque) et de rechercher des facteurs biologiques d'instabilité de plaque (plaque à risque)

II. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

A. Définitions - épidémiologie

Dans le cadre d'un accident neurologique ischémique, le terme d'accident vasculaire cérébral (AVC) désigne habituellement de façon abusive les seuls accidents *constitués*, pour lesquels des lésions ischémiques (infarctus) sont retrouvées à l'imagerie cérébrale [31] ; le déficit neurologique est plus ou moins régressif, et dans des délais très variables. On oppose aux accidents constitués, les accidents ischémiques transitoires (AIT), qui sont caractérisés par une régression spontanée et complète des signes neurologiques en moins d'une heure, et surtout par l'absence de lésions ischémiques visibles à l'imagerie cérébrale[32, 33]. Ces deux types d'événements, AVC et AIT, ont la même valeur pronostique ; leur risque évolutif est le même [34, 35].

Une sténose carotidienne est considérée comme symptomatique si elle a donné lieu à des manifestations neurologiques concordantes au cours des 6 derniers mois. Les manifestations neurologiques peuvent être constituées et plus ou moins régressives, avec des séquelles visibles à l'imagerie cérébrale, ou transitoires (disparition spontanée en moins d'une heure). Elles peuvent être hémisphériques (troubles moteurs ou sensitifs, troubles phasiques) ou ophtalmiques (amaurose transitoire). Les autres sténoses sont considérées comme asymptomatiques.

On estime que 5 à 10% des sujets de plus de 65 ans sont porteurs d'une sténose carotidienne supérieure à 50%. Le risque de survenue d'un AVC est de l'ordre de 2% par an en cas de sténose asymptomatique, et s'élève à plus de 10% par an en cas de sténose déjà symptomatique.[36]

Dans les pays occidentaux, l'AVC est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer (30 % des démences sont entièrement ou en partie dues à des AVC) et la troisième cause de mortalité.

En France, l'incidence annuelle est de 1,6 à 2,4/1 000 personnes tous âges confondus, soit de 100 000à 145 000 AVC par an, avec 15 à 20 % de décès au terme du premier mois et 75 % de patients survivant avec des séquelles ; la prévalence annuelle des AVC est de 4 à 6/1 000personnes tous âges confondus.[36]L'incidence est multipliée par 2 tous les 10 ans après l'âge de 55 ans : 25% des AVC surviennent avant l'âge de 65 ans, et 50% à partir de 75 ans. [37]

L'âge moyen de survenue de l'AVC, déterminé à partir des données du registre dijonnais des AVC de 1985 à 2004, est de 71,4 ans chez l'homme et de 76,5 ans chez la femme. Ce registre montre une augmentation du nombre absolu des cas d'AVC. Le rôle de l'âge et le vieillissement de la population font craindre une augmentation du nombre de patients présentant un AVC et du poids de cette pathologie pour la société. [38-40]

Il faut souligner que l'AVC ne touche pas que la population âgée, puisque 25 % des patients victimes d'AVC ont moins de 65 ans.

Le risque de décès est estimé à 10 à 30% par épisode, par les conséquences de l'atteinte neurologique ou par un infarctus du myocarde associé. [2]

Parmi les étiologies d'AIT et d'AVC, c'est la sténose carotidienne cervicale (14%) qui comporte le plus haut risque de récidives d'AVC précoce (37%).[41]

Lorsqu'une sténose carotidienne a été responsable d'un accident neurologique constitué ou transitoire, le risque de récidive après un premier épisode est élevé : 30 à 50% à 5 ans [37, 42]. On sait désormais que ce risque de récidive est majeur à court terme : autour de 10% à 7 jours et de 20% à 15 jours. [34, 43, 44]

Afin d'éviter cette récidive, la prise en charge des accidents neurologiques ischémiques est urgente. Le traitement des AVC a fait l'objet de progrès considérables, notamment avec la création des Unités Neuro-Vasculaires (UNV), l'avènement de la fibrinolyse par voie générale, et aussi la mise en place de bases de données dédiées [45]. La prise en charge est désormais codifiée, comme en témoignent les différentes recommandations sur le sujet : nationales, comme dans le cadre du « Plan National d'Actions AVC 2010-2014 » du Ministère de la Santé français, mais également internationales, émanant d'organismes internationaux spécialisés, comme l'*European Stroke Organization* et la *World Stroke Organization*[46, 47].

Le coût humain et financier des AVC est principalement lié aux séquelles neurologiques ; au total, il représente 8.4 milliards d'euros de dépenses sanitaires et médico-sociales[3, 4, 48].

Il s'agit donc d'une pathologie fréquente et grave, avec un fort retentissement social et financier. En outre, le vieillissement de la population et une nette tendance récente à l'augmentation des AVC avant l'âge de 65 ans [2], font redouter une explosion du nombre d'AVC dans les années à venir.

B. Etiologies des AVC ischémiques

Outre la fibrillation atriale, les cardiopathies emboligènes, les dissections spontanées ou iatrogènes des carotides, les vascularites et les coagulopathies, les lésions des troncs artériels supra-aortiques sont une cause majeure d'AVC, retrouvée dans 20 à 30% des cas.[5] Les sténoses de la bifurcation carotidiennes athéromateuses sont en cause dans 20% du nombre total des AVC [2].

En 2010, l'étude *INTERSTROKE*[49] a mis en évidence dix facteurs de risque qui sont associés à 90% des AVC :

- associés à tous les types d'AVC on retrouve l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme actif, l'obésité androïde, le type d'alimentation, le manque d'activité physique, le diabète et la fibrillation atriale.

-associés prioritairement aux AVC hémorragiques, on retrouve le stress, la dépression et la consommation d'alcool chronique ou aiguë.

On note que les facteurs associés à tous les types d'AVC incluent les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, qui sont également associés à une prévalence accrue de maladie athéromateuse, quelle qu'en soit la localisation.[50]

Il n'est donc pas rare de rencontrer des malades « poly-vasculaires », présentant les mêmes facteurs de risque et chez qui co-existent plusieurs atteintes athéromateuses. En particulier, il existe une forte association entre coronaropathie et maladie cérébro-vasculaire ; les patients porteurs d'une sténose carotidienne sont à haut risque d'événement coronarien à court et long terme, à tel point que le risque de développer des complications coronariennes est au moins aussi élevé, que le risque de récidiver sur le plan neurologique après un premier AVC [51, 52]

C. Prise en charge des AVC ischémiques carotidiens

Le traitement comprend :

- la prise en charge initiale, pré hospitalière puis par l'équipe de neurologie.

Cette prise en charge codifiée associe la recherche du diagnostic étiologique, la prise en charge symptomatique, et la discussion d'une fibrinolyse. Elle est résumée sur l'algorithme suivant (*fig. 3*) :

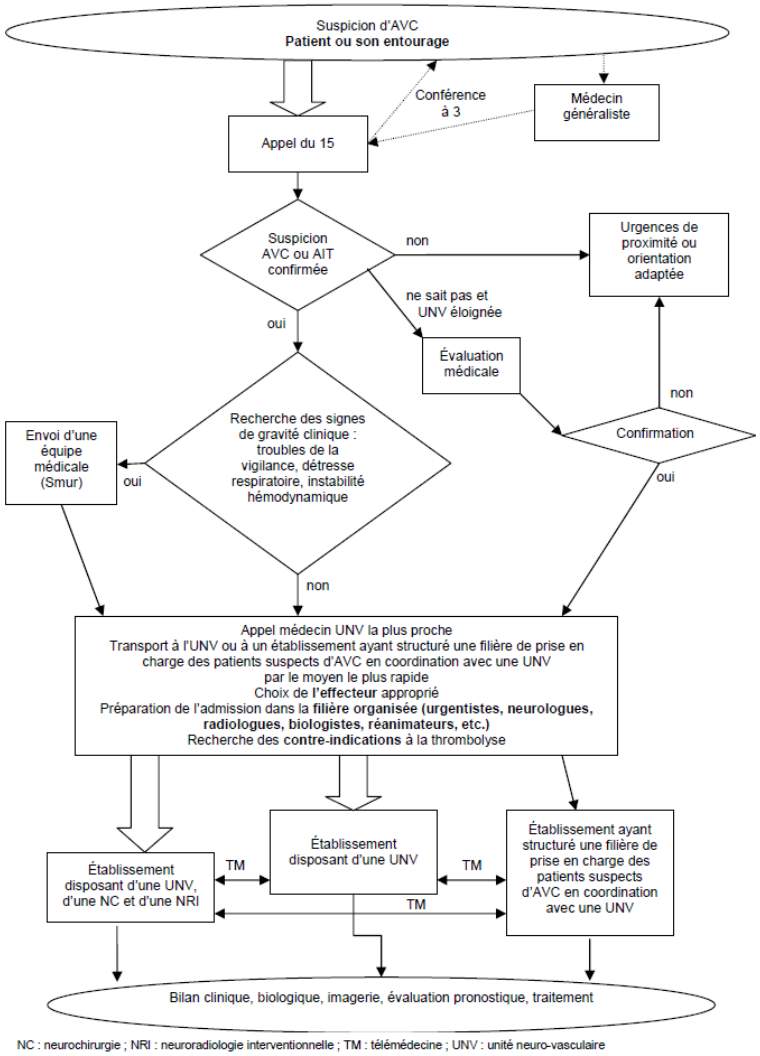


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des AVC
HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mai 2009

- la prise en charge de la sténose carotidienne symptomatique.

Le traitement des accidents neurologiques, transitoires ou constitués, liés à la présence d'une sténose carotidienne est médico-chirurgical. En dehors du traitement symptomatique spécifiquement neurologique de l'AVC en urgence, c'est un traitement préventif de récidive, associant un traitement médical optimal à une chirurgie carotidienne éventuelle.

1) Prise en charge médicale d'une sténose carotidienne

La prise en charge médicale optimale, ou *« best medical treatment »* de la littérature internationale, est la base du traitement de la maladie athéromateuse et n'est pas spécifique aux sténoses carotidiennes. Elle doit être systématique. Elle inclut :

- Une modification du mode de vie : sevrage tabagique, optimisation du régime alimentaire, activité physique et perte de poids ;
- Un contrôle obligatoire des facteurs de risque cardio-vasculaire : contrôle de la pression artérielle, normalisation du profil lipidique, équilibre du diabète ;
- Un traitement médicamenteux : association d'un agent anti-agrégant plaquettaire et d'une statine; traitement antihypertenseur.[53, 54]

De nombreux travaux soulignent l'efficacité des antiagrégants plaquettaires dans la prévention primaire et secondaire des événements cardio-vasculaires et neuro-vasculaires.[55-59] Il n'existe pas de consensus sur la nature de la molécule à employer en première intention, même si l'aspirine reste classiquement privilégiée.[60] L'association de deux molécules n'apporte pas de bénéfice sauf en phase précoce après un premier événement neurologique,

ou chez les patients présentant une fibrillation atriale avec contre-indication au traitement anticoagulant.[61]

L'efficacité des statines, remise récemment en cause, est pourtant démontrée sur la réduction du cholestérol total, de la progression des sténoses athéromateuses, la diminution de la mortalité toutes causes et de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Les statines ont en outre un effet pléiotrope stabilisateur de plaque. [62] Il n'existe pas non plus de consensus sur une molécule à privilégier dans cette classe pharmacologique.

2) Traitement chirurgical d'une sténose carotidienne

Le traitement chirurgical ne s'envisage qu'en association au traitement médical optimal. Il s'agit d'une chirurgie préventive de récidive, qui n'est donc justifiée que si le risque opératoire est inférieur au risque spontanée d'accident neurologique.

Le traitement chirurgical peut faire appel aux techniques conventionnelles d'endarterectomies dites « à ciel ouvert » ou aux techniques endovasculaires (angioplasties-stenting). À ce jour, la chirurgie conventionnelle reste le traitement invasif de référence des sténoses carotidiennes. [2]

Les recommandations des sociétés savantes concernant les indications opératoires sont étroitement liées à l'histoire de la chirurgie carotidienne et seront ainsi détaillées au chapitre suivant.

III. Indications et résultats de l'endartériectomie carotidienne

A. Histoire de la chirurgie carotidienne (d'après le travail du Dr M. Lacombe)

Les premières opérations sur les artères carotides furent des ligatures pour traumatisme ou hémorragie. En Allemagne, en 1793, HEBENSTREIT rapporta un cas de ligature carotidienne pour hémorragie. Au Royaume Uni, la première ligature carotidienne fut effectuée en 1798, à Londres, par John ABERNATHY pour une lésion traumatique mais le patient mourut de complication cérébrale. Le premier succès fut obtenu le 17 octobre 1803 par David FLEMMING, chirurgien de la marine, sur un matelot qui avait tenté de se suicider en s'égorgeant. Aux Etats-Unis, la première ligature carotidienne couronnée de succès fut effectuée le 18 octobre 1807 par Amos TWITCHELL, dans le New Hampshire, chez un cavalier accidentellement blessé lors d'une revue militaire. L'opéré guérit sans complication. Les premières ligatures carotidiennes pour anévrysme furent effectuées par COGSWELL en 1803 et Sir Astley COOPER en 1805. En 1868, PILZ recensait 600 cas publiés de ligature carotidienne pour hémorragie ou anévrysme avec une mortalité de 43%.

Au cours des années 1930-1940, l'intervention la plus fréquemment pratiquée en cas d'obstruction carotidienne fut l'artériectomie conformément aux principes de LERICHE. Les deux premiers cas furent effectués par CHAO à Pékin, en 1935, avec, apparemment une amélioration de l'état neurologique.

La restauration du flux sanguin cérébral fut envisagée pour la première fois par GLUCK dans son article *Die moderne Chirurgie des Zirculations Apparats* publié en 1898. Dans la première moitié du XXème siècle, l'apport des chirurgiens cancérologues à la chirurgie reconstructrice de la carotide fut important : l'envahissement des vaisseaux par les tumeurs du

cou, les ulcérations vasculaires consécutives aux irradiations massives poussèrent à la chirurgie réparatrice.

Le traitement chirurgical des lésions carotidiennes sténosantes et obstructives commença en 1950, date à laquelle Gordon MURRAY, à Toronto, obtint le premier succès de restauration du flux sanguin sur une occlusion de l'artère carotide primitive. L'endartériectomie carotidienne fut tentée, pour la première fois, par STRULLY, HURWITT et BLANKENBERG [63] le 28 janvier 1953, à New-York sur un patient porteur d'une sténose serrée de la carotide interne compliquée de thrombose. La thrombectomie ne permit pas de rétablir la circulation dans l'axe obstrué et l'intervention s'est résumée à une résection de la carotide occluse.

La première endartériectomie carotidienne couronnée de succès fut réalisée par Michael DE BAKEY le 7 août 1953. [64] Il s'agissait d'un homme de 53 ans ayant présenté des accidents ischémiques transitoires et porteur d'une sténose serrée de la carotide interne gauche. Il vécut 19 ans après l'intervention, sans aucun trouble neurologique, et mourut d'infarctus du myocarde en 1972.

Mais l'intervention ayant eu le plus grand impact sur le développement ultérieur de la chirurgie carotidienne fut effectuée le 19 mai 1954 par EASTCOTT, PICKERING et ROB au St Mary's Hospital de Londres et publiée dans le Lancet en novembre 1954 [65]. La patiente, âgée de 66 ans, avait présenté 33 accidents ischémiques transitoires. L'intervention consista en la résection de la bifurcation carotidienne, sévèrement athéromateuse, et l'anastomose bout à bout de la carotide primitive avec la carotide interne distale. La protection cérébrale fut assurée par une hypothermie générale à 28° C obtenue par bain froid. La patiente vécut 20 ans sans aucun trouble. Les mêmes auteurs, en juin 1954, effectuèrent une endartériectomie carotidienne.

Les années suivantes virent un développement important de la chirurgie carotidienne. Des techniques nouvelles furent décrites : le remplacement de la carotide, après résection, par une homogreffe (DENMAN, 1954 [66], ROBERTS,1958 [67]), par une prothèse synthétique (CRAWFORD, 1958 [68]), le pontage par une prothèse en nylon entre la sous-clavière et la carotide primitive pour obstruction proximale de ce vaisseau (LYONS, 1956 [69]), l'anastomose latéro-latérale entre la carotide interne et la carotide externe pour reconstituer une bifurcation après résection du bulbe carotidien (WAGNER, 1958 [70]), le pontage entre l'aorte thoracique et les axes carotidiens (BAHNSON, 1959 [71]).

Les nouveautés techniques entraînèrent un engouement considérable et, au fil des années, le nombre d'endartériectomies carotidiennes effectuées aux Etats-Unis atteignit 107.000 en 1985 et s'est maintenu proche de 100.000 annuellement depuis cette date. Le même engouement a été observé en Europe. Il était devenu indispensable de valider la chirurgie carotidienne au moyen de grandes études.

B. Définitions

La majorité des essais cliniques publiés en chirurgie carotidienne comportent une structure identique. La symptomatologie de la population étudiée, le degré de sténose carotidienne des patients opérés, et la mesure du risque opératoire répondent à des définitions semblables.

1) Symptomatologie neuro-vasculaire

Les patients sont distingués en fonction de leur symptomatologie neuro-vasculaire. On considère comme symptomatique une lésion sténosante ayant entrainé un AVC hémisphérique, un accident ischémique transitoire (AIT), ou une amaurose fugace homolatérale à la lésion, dans les 6 mois précédant l'intervention. Les autres patients sont considérés comme asymptomatiques, qu'ils aient présenté des symptômes non hémisphériques (malaises, vertiges, autres) ou qu'ils n'aient présenté aucun signe neurologique depuis au moins 6 mois.

Un AVC est défini comme un accident ischémique, généralement à type de déficit sensitivomoteur controlatéral à la lésion carotidienne, accompagné ou non d'une aphasie, quelles que soient la durée et les séquelles, avec des signes d'infarctus en imagerie cérébrale (scanner ou IRM).

Un AIT est défini comme un déficit neurologique focal régressant totalement le plus souvent en moins de 30 minutes, avec une absence de signes d'infarctus cérébral à l'imagerie.

Une amaurose fugace est définie comme une cécité temporaire, totale ou partielle, liée à une ischémie rétinienne homolatérale à la sténose carotidienne.

Les signes cliniques d'insuffisance vertébro-basilaire ne sont pas des signes d'ischémie liée au territoire carotidien, mais peuvent néanmoins être retenus comme l'expression d'une sténose carotidienne si le diagnostic et la corrélation émanent d'un neurologue.

2) Degré de sténose carotidienne

La lésion carotidienne est quantifiée en degré de sténose, grâce à l'imagerie vasculaire. Deux méthodes de mesures différentes peuvent être utilisées :

- la méthode américaine décrite lors de l'étude NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [72] rapporte le diamètre de l'artère carotide interne au niveau maximum de la sténose divisé par le diamètre de cette artère en zone saine en aval de la lésion.
- la méthode européenne décrite à l'occasion de l'étude ECST (European Carotid Surgery Trial) [73] rapporte le diamètre de l'artère carotide interne au niveau maximum de la sténose divisé par le diamètre du bulbe carotidien. (*Fig.4*)

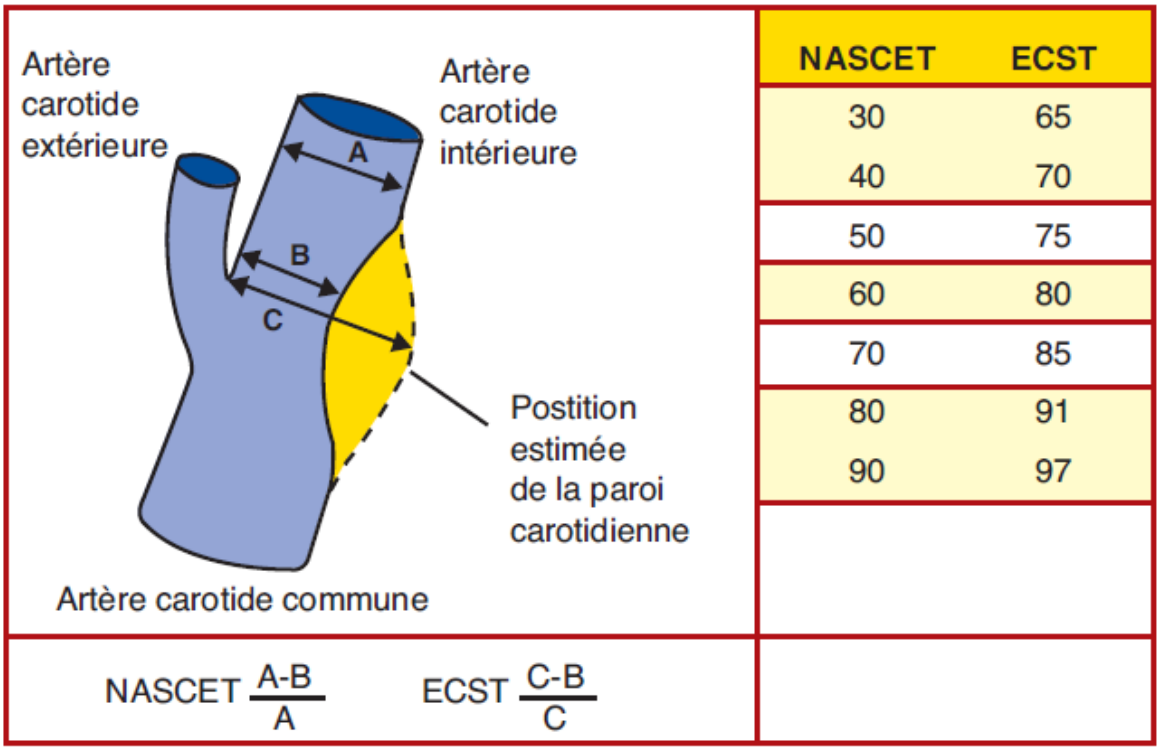


Figure 4: Méthode de mesure du degré de sténose selon NASCET et ECST et correspondances entre les deux méthodes

La corrélation des deux méthodes montre qu'une sténose de 75% ECST correspond à une sténose 50% NASCET [74].

Cette différence de mesure dans les essais publiés peut être source de confusion, et la méthode de mesure choisie doit être précisée systématiquement.

3) Morbidité et mortalité péri-opératoires

L'endartériectomie carotidienne comporte un risque péri-opératoire mesuré par le taux cumulé de morbi-mortalité à trente jours (TCMM). Il représente le taux cumulé de mortalité et d'accidents neurologiques survenus jusqu'au 30ème jour post-opératoire, ou au cours de l'hospitalisation en cas d'hospitalisation prolongée. Dans la littérature anglo-saxonne, ce taux cumulé est nommé *Stroke and Death*. Il est à noter que la définition des évènements

neurologiques péri-opératoires n'est pas la même selon les études (AVC seul, AVC et AIT). De plus, certaines études ne prennent en compte, dans le taux d'évènements neurologiques que les évènements non mortels. A ce taux de décès et d'évènements neurologiques post-opératoires peut être ajouté le taux d'infarctus du myocarde (IDM) au 30ème jour.

En effet, les patients présentant une sténose carotidienne, symptomatique ou non, ont parfois des lésions athéromateuses menaçant d'autres territoires notamment les coronaires. Ils sont dits polyvasculaires athéromateux. Certains auteurs ont étudié la prévalence de l'atteinte coronaire latente chez des patients porteurs de lésions carotidiennes en utilisant des tests non invasifs incluant l'électrocardiogramme d'effort et/ou la scintigraphie myocardique d'effort. Rockey et coll[75] ont détecté ainsi une atteinte coronaire chez 58% des patients de leur série, 41% d'entre eux étant asymptomatiques sur le plan cardiaque. Love et Urbinati ont retrouvé une ischémie cardiaque silencieuse chez 33% des patients de leur série [51, 52] Une étude de la *Cleveland Clinic* concernant la coronographie systématique chez 1000 patients vasculaires, a montré que 65% des malades porteurs de sténoses carotidiennes avaient aussi des lésions coronariennes significatives et que seulement 9% de ces malades avaient des artères coronaires normales.[76] Le risque de nécrose myocardique après chirurgie carotidienne se situerait autour de 2% quelque soit le type d'anesthésie. [77]

A moyen et à long terme, les résultats sont rapportés également en taux d'AVC et de décès. Le taux de resténose carotidienne à long terme peut aussi apparaitre comme critère de jugement. La resténose ne doit pas être confondue avec une sténose résiduelle, fruit d'un geste technique imparfait et qui est visible au 1er examen d'imagerie per ou post opératoire.

Le TCMM conditionnant le bénéfice à long terme de la chirurgie carotidienne, chaque chirurgien doit évaluer sa propre pratique afin d'être conforme aux recommandations des sociétés savantes, recommandations elles-mêmes issues des résultats des grands essais.

C. Les grandes études en chirurgie carotidienne

Au cours des années 80, quatre études contrôlées prospectives multicentriques et internationales ont coulé les fondations de la chirurgie carotidienne moderne. Les essais NASCET [72] et ECST [73] ont évalué la chirurgie carotidienne des patients symptomatiques, tandis que les essais ACAS [78] et ACST [79] ont étudié les patients asymptomatiques. Le but de ces études était d'évaluer le bénéfice de la chirurgie carotidienne préventive en comparant le risque de survenue d'évènements neurologiques et de décès entre un groupe de patients traités médicalement et un groupe de patients traités par une chirurgie carotidienne associée au même traitement médical.

La seule étude ayant comparé le traitement médical seul au traitement chirurgical seul a été stoppée rapidement devant un taux de mortalité rédhibitoire dans le groupe chirurgical. [80]

Le traitement médical des patients présentant une sténose carotidienne associe une correction des facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle systémique, tabagisme, dyslipidémie) à un antiagrégant plaquettaire. L'efficacité du traitement antihypertenseur en prévention primaire et secondaire des AVC n'est plus à démontrer. L'hypertension artérielle systémique est le facteur de risque principal des AVC, et une baisse de la pression artérielle systolique de 5-6mm Hg s'accompagne à 5 ans d'une baisse de 42% des AVC [81]. Le risque relatif d'AVC est multiplié par 2 chez les fumeurs et le sevrage tabagique réduit de moitié le risque global d'AVC [82]. Il existe une relation directe entre l'élévation du cholestérol total et l'athérome carotidien [83]. Il a été démontré qu'un traitement par statines diminuait la progression des sténoses carotidiennes chez les sujets hypercholestérolémiques[50]. L'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire et secondaire des AVC liés à l'athérosclérose a été clairement démontrée. [84]

1) Indications et résultats de la chirurgie carotidienne chez les patients symptomatiques

L'étude nord-américaine NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [72], prospective randomisée multicentrique, a inclus des patients porteurs d'une lésion carotidienne de 30-99 % (Méthode NASCET), de moins de 80 ans, symptomatiques dans les 4 mois précédant l'intervention. Les patients inclus ont été randomisés en deux groupes : traitement médical seul vs traitement chirurgical associé à un traitement médical. Le critère de jugement principal était le taux d'AVC homolatéral à la lésion.

Pour les sténoses supérieures à 70 % (n=659, méthode NASCET), le taux d'AVC à 2 ans était de 26% dans le groupe médical et de 13% dans le groupe chirurgical, différence hautement significative qui mena à l'arrêt prématuré de l'essai chez ces patients. La réduction du risque relatif d'AVC à 2 ans était de 65 %, la réduction du risque absolu de 17%. Il suffit d'opérer 6 patients pour éviter un AVC.

Pour les sténoses entre 50 et 69 % (n=858), le taux d'AVC à 5 ans était de 22,2% dans le groupe médical vs 15,7% dans le groupe chirurgical. La réduction du risque relatif d'AVC à 5 ans était de 29%, la réduction du risque absolu de 6,5%. Dans cette tranche, il faut opérer 15 patients pour éviter un AVC.

Pour les sténoses de moins de 50% (n=1368), le taux d'AVC à 5 ans était de 18,7% dans le groupe médical vs 14,9% dans le groupe chirurgical, sans bénéfice significatif de la chirurgie.

L'étude européenne ECST (European Carotid Surgery Trial)[73], prospective randomisée multicentrique, a inclus des patients symptomatiques sans limite d'âge. Les symptômes devaient être inférieurs à 6 mois pour que les patients soient inclus. Le critère de jugement était le taux d'AVC persistant plus de 7 jours et le taux de décès.

Pour les sténoses supérieures à 70% (méthode ESCT) le taux d'AVC à 3 ans était de 21,9% dans le groupe traitement médical et de 12,3% dans le groupe chirurgical. La réduction du risque relatif d'AVC était de 46%, la réduction du risque absolu de 9,6%. Il faut opérer 10 patients pour éviter un AVC.

Il n'a pas été montré de bénéfice à la chirurgie, pour les sténoses inférieures à 70%.

L'analyse combinée de ces deux études a été réalisée en ajustant le degré de sténose selon la méthode NASCET [85, 86]. Les résultats ont montré que pour les sténoses inférieures à 30% (méthode NASCET) la chirurgie était délétère, que pour les sténoses entre 30 et 49% la chirurgie n'apportait pas de bénéfice, que pour les sténoses de 50-69% le bénéfice était modeste avec une réduction du risque absolu de 4,6% (il faut opérer 22 patients pour éviter un AVC). Pour les sténoses supérieures à 70%, le bénéfice de la chirurgie a été important avec une réduction du risque absolu de 16% (il suffit d'opérer 6 patients pour éviter un AVC).

Au total la chirurgie carotidienne pour les patients symptomatiques est recommandée pour les sténoses de plus de 70% NASCET, et peut être proposée pour les sténoses entre 50-69% NASCET, au moins chez des patients sélectionnés (sexe masculin, patients ayant présenté un AVC et non un AIT, accident hémisphérique plutôt que rétinien).

2) Indications et résultats de la chirurgie carotidienne chez les patients asymptomatiques

L'étude nord-américaine ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) [78] a inclus 1662 patients asymptomatiques porteurs d'une sténose de plus de 60%. Elle a comparé la chirurgie carotidienne associée au meilleur traitement médical, et le meilleur traitement médical seul. Le critère de jugement principal était le taux d'évènements neurologiques (AVC et AIT) et le taux de mortalité à 30 jours. Le TCMM à 30 jours était de 0,4 % dans le groupe médical et de 2,3 % dans le groupe chirurgical, dont 1,1 % consécutif à l'artériographie carotidienne. La chirurgie associée au traitement médical, a diminué de moitié le risque relatif d'AVC à 5 ans comparée au traitement médical seul, mais ce bénéfice n'est apparu qu'à partir de la 3ème année. L'interprétation de l'étude ACAS est difficile en raison de sa méthodologie. Il s'agit d'une projection sur 5 ans, l'étude ayant été interrompue au bout de 2,7 ans. Neuf pour cent des patients n'ont pas eu le traitement qui leur était assigné. Par ailleurs, le risque absolu d'infarctus cérébral homolatéral est faible : 2,3 % par an dans le groupe médical, la chirurgie réduisant ce risque absolu de 5,9% à 5 ans. Il faut donc opérer environ 17 patients pour éviter un infarctus cérébral.

L'étude européenne ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) [79] a inclus 3120 patients asymptomatiques porteurs d'une sténose carotidienne de plus de 60% randomisés en deux groupes : soit dans le groupe « chirurgie immédiate » (n = 1 560 ; 50 % opérés à 1 mois, 88 % opérés la première année, et 91 % à 5 ans), soit dans le groupe «pas de chirurgie ou chirurgie retardée (4 % de patients opérés par an)» (n = 1 560). Ce dernier groupe correspondant au groupe « médical. » Dans ce groupe « chirurgie retardée ou pas de chirurgie », 229 patients ont eu une chirurgie carotidienne homolatérale. Le suivi a été réalisé sur 5 ans. Le TCMM du

groupe chirurgie immédiate était de 2,8%. La réduction du risque absolu d'AVC et de décès était de 5,3% en faveur de la chirurgie immédiate (6,4% vs 11,8%), le bénéfice n'apparaissant qu'à partir de la seconde année.

Les conclusions des études ACAS et ACST concernant le bénéfice de la chirurgie carotidienne sont superposables :

- Réduction du risque absolu d'AVC à 5 ans de 5,9 % pour ACAS et 5,3 % pour ACST.
- Réduction du risque relatif d'environ 50 %.
- Les femmes tirent moins de bénéfice que les hommes
- Les résultats de la chirurgie sont indépendants du degré de sténose au delà de 60 %.
- Le bénéfice du traitement chirurgical n'apparait qu'à long terme (1 an pour ACAS, 2 ans pour ACST).

Pour les sténoses asymptomatiques, un bénéfice à partir de 60% a été confirmé par des études ultérieures comme CASANOVA [87], MACES [80, 88], et VAAST [89].

3) Développement de l'angioplastie et concept de patient à « haut risque chirurgical »

Le développement des techniques de traitement endovasculaire dans les années 90, issues des techniques de radiologie interventionnelle, a marqué une nouvelle étape dans l'histoire du traitement des sténoses carotidiennes. Les premières dilatations carotidiennes percutanées avec pose de stent ont été pratiquées sur des dissections carotidiennes. [90]

De grandes études randomisées ont alors été publiées comparant l'endartériectomie à l'angioplastie percutanée carotidienne. L'étude CAVATAS (CArotid and VertebralArtery Transluminal Study) [91] , multicentrique, incluant 504 patients pris en charge entre 1992 et 1997, n'a trouvé aucune différence entre les deux types de traitement, en terme d'AVC et de décès à 30 jours (6,4% pour le groupe endartériectomie *vs* 5,9% pour le groupe dilatation), ainsi que pour le taux d'AVC à 3 ans. Seules 26% des angioplasties percutanées ont eu l'apport d'un stent, technique en développement à l'époque et qui s'est avérée être un outil indispensable au succès de la technique. Ces résultats encourageants amenèrent un intérêt croissant pour le traitement endovasculaire et la réalisation d'études complémentaires.

La première étude randomisée multicentrique fut l'étude Wallstent, menée chez des patients symptomatiques (Alberts, Stroke 2001, abstract). Les taux d'AVC et de décès post opératoires étaient de 12,1% pour le groupe angioplastie-stenting et de 4,5% pour le groupe endartériectomie (p=0,049).A un an, les taux d'AVC et de décès dans ces deux groupes étaient respectivement de 12,1 % et 3,6% toujours en faveur de la chirurgie conventionnelle (p=0,022). L'essai fut interrompu par les comités de surveillance. Une des explications aux taux élevés de complications dans le groupe endovasculaire fut l'absence de recours systématique à un système de protection contre les emboles cérébrales au cours de la procédure.

Des essais comparatifs entre la chirurgie et l'angioplastie avec un système de protection furent alors lancés, comme l'essai CaRESS (Carotid Revascularisation Using Endarterectomy or Stenting Systems) [92, 93], multicentrique non randomisé, chez des patients symptomatiques (32%) et asymptomatiques (68%). L'essai a conclu à l'absence de différence à 30 jours et à 1 an entre les deux types de traitement, mais il existait un biais de sélection lié l'absence de randomisation.

Ces grands essais comportaient des critères d'inclusion stricts et ont laissé pour compte une frange de la population, candidate à une chirurgie carotidienne sans guide de conduite applicable. Parmi eux, les patients dits à « haut-risque chirurgical », représentant 20 à 30 % des patients, ont fait l'objet d'études spécifiques [94, 95]. En raison d'un risque chirurgical supposé élevé, un traitement par angioplastie et stenting leur a été proposé [96, 97].

L'étude SAPPHIRE [98] (Stenting and Angioplastywith Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), randomisée multicentrique fut lancée avec pour objectif de prouver la non-infériorité de l'angioplastie avec stenting par rapport à l'endartériectomie carotidienne chez des patients à risque supposé élevé. Elle a inclus 344 patient, symptomatiques ou asymptomatiques, présentant des critères d'exclusion des études ACAS et NASCET.

Les critères d'exclusion des études ACAS et NASCET ainsi que les critères d'inclusion de l'étude SAPPHIRE sont résumés dans le *tableau I*.

Catégorie		Critères d'exlusion NASCET/ACAS	Critères d'inclusion SAPPHIRE
Anatomique		resténose carotidienne Antécédents d'irradiation cervicale	resténose carotidienne Antécédents d'irradiation cervicale antécédents de chirurgie cervicale paralysie du nerf larryngé réccurent controlatéral Occlusion carotidienne controlatérale
Médicale		Age > 80 ans endarteriectomie controlatérale < 4 mois	
	Cardiopathie	Angor instable IDM < 6 mois Insuffisance cardiaque congestive valvulopathie	nécessité de chirurgie cardiaque dans les 30 jours épreuve de stress positive Insuffisance cardiaque congestive
		Insuffisance respiratoire Insuffisance rénale Insuffisance hépatique HTA ou diabète non contrôlés	Insuffisance respiratoire sévère
Autres		lésion carotidienne en tandem sténose <30% ou occlusion AVC avec déficit important symptômes controlatéraux < 45 jours symptômes non hémisphériques chirurgie majeure < 1 mois ACFA Cancer avec probabilité de survie à 5 ans < 50 % allergie à l'aspirine ou ulcère actif traitement par warfarine	sténose symptomatique ≥ 50 % sténose asymptomatique ≥ 80 %

Tableau 1: Critères d'exclusion des études NASCET et ACAS et critères d'inclusion de l'étude SAPPHIRE.

IDM : Infarctus du myocarde

HTA : hypertension artérielle systémique

AVC : accident vasculaire cérébral

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

Le taux d'AVC, de décès et d'infarctus du myocarde à 30 jours était de 4,8% dans le groupe angioplastie percutanée, et de 9,8% dans le groupe chirurgie (p=0,09).La différence entre les deux groupes a été expliquée par le taux important d'infarctus (y compris des infarctus non Q) dans le groupe chirurgie, le taux à 30 jours d'AVC et de décès étant de 4,8% dans le groupe endovasculaire et de 5,6% dans le groupe chirurgie. A 1 an, les taux d'AVC, de décès et d'infarctus au sein des deux groupes (12,2% dans le groupe endovasculaire, 20,1% dans le

groupe chirurgie) ont permis de conclure à la non-infériorité du traitement endovasculaire chez les patients à haut risque.

Pour les patients à risque normal, deux études comparant le traitement endovasculaire et chirurgical chez les patients symptomatiques, ont abouti à des résultats contradictoires.

L'étude allemande SPACE (Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) [99], randomisée, comparait l'angioplastie carotidienne avec stent et éventuellement protection cérébrale à la chirurgie carotidienne pour des patients âgés de plus de 50 ans, présentant une sténose carotidienne symptomatique, dont le degré de sténose était supérieur à 70 % méthode ECST ou supérieur à 50 % méthode NASCET. Le critère de jugement principal était le taux cumulé d'infarctus cérébral homolatéral et de décès entre la randomisation et le 30ème jour post-opératoire. En 2005, après une analyse intermédiaire sur les 1 200 premiers patients inclus, il fut décidé d'interrompre les inclusions, car la différence absolue entre les 2 groupes était très faible, et que pour respecter la puissance de 80 % de cette étude, il a été estimé que le nombre de patients à inclure serait de 2 500 (ce qui paraissait difficile, car il avait fallu 4 ans pour en inclure 1 200). SPACE n'a pu montrer une non-infériorité de l'angioplastie-stenting chez les patients symptomatiques à bas risque malgré des résultats encourageants : le taux cumulé d'infarctus cérébraux et de décès était pour le groupe angioplastie de 6,84 % contre 6,34 % dans le groupe chirurgie.

Enfin l'étude française EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) [100] sema le trouble. Il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, multicentrique randomisée, comparant la chirurgie carotidienne à l'angioplastie avec stent. C'était une étude de « non-infériorité ». L'hypothèse de départ était fondée sur un TCMM au 30ème jour de 5,6 % dans le groupe chirurgical. L'angioplastie était considérée équivalente si la différence absolue de TCMM à J 30 entre les 2 bras ne dépassait pas 2%. Il était initialement prévu d'inclure 900 patients symptomatiques, porteurs d'une

sténose carotidienne supérieure ou égale à 60 %. Cette étude fut interrompue en septembre 2005 par le comité de contrôle devant un taux d'AVC et de décès à 30 jours de 9,6% dans le groupe endovasculaire contre 3,9% dans le groupe endartériectomie (p=0,01). Les résultats étaient confirmés après 6 mois de suivi : le taux d'évènements d'AVC et décès était de 6,1 % dans le groupe chirurgie, contre 11,7 % dans le groupe angioplastie (p=0,02). De nombreuses explications de ces mauvais résultats dans le groupe angioplastie furent proposées, mettant en question notamment l'expérience des chirurgiens pratiquant ces angioplasties, ou le faible taux d'utilisation de système de protection cérébrale.

Malgré leur grand nombre, les études comparant la chirurgie conventionnelle à la chirurgie endovasculaire peinent à démontrer la non-infériorité de cette dernière.[101-104] Au pire, des études ont dû être interrompues en per-protocole devant des résultats nettement en défaveur de l'angioplastie, comme EVA-3S qui n'utilisait pas de système de protection à titre systématique. [103, 105, 106] Au mieux, des résultats corrects ont été rapportés dans certains centres ou certaines régions. [107]

En cas de succès de la procédure endovasculaire, la prévention des AVC à moyen terme est équivalente entre endartériectomie et angioplastie, mais le taux de resténose est plus élevé après angioplastie.[108] Suite à l'étude CREST[102], d'autres travaux ont rapporté un risque d'AVC précoce accru après angioplastie, par rapport au risque post endartériectomie, à comparer avec un risque d'infarctus plus important après chirurgie conventionnelle (risque dans lequel n'est pas intégrée la participation de facteurs de confusion tels que les modalités anesthésiques).[109]

S'il semble qu'il existe un intérêt du traitement endovasculaire chez les patients à haut risque, il se pose toujours le problème de la définition des critères de haut risque chirurgical.

Depuis une dizaine d'années, ces critères de haut risque, exclus des études NASCET et ACAS, ont fait l'objet d'analyses spécifiques. A ce jour, aucun critère n'a pu clairement faire

pencher le traitement en faveur de l'une des 2 techniques. Il semble que l'âge avancé[110] et l'occlusion controlatérale [111] ne soient pas des facteurs augmentant la morbidité.

4) Synthèse des indications de la chirurgie carotidienne

La synthèse des essais multicentriques sur les indications de la chirurgie carotidienne est résumée dans la *figure 5.*

Le TCMM de l'équipe chirurgicale, recommandé par les sociétés savantes est résumé dans la *figure 6.*

Bénéfice de la chirurgie
Sténose symptomatique supérieure à 70% : indication chirurgicale
Bénéfice théorique de la chirurgie à relativiser en fonction du contexte
Sténose symptomatique (50-69%)
Sténose asymptomatique supérieure à 60%
Pas de bénéfice de la chirurgie
Sténose symptomatique ou asymptomatique inférieure à 50%

Figure 5: Conclusions des essais thérapeutiques en chirurgie carotidienne.

Society for Vascular Surgery (SVS), société américaine	
Sténoses asymptomatiques	TCMM < 3%
Sténoses symptomatiques - AIT	TCMM < 5%
Sténoses symptomatiques - AVC régressif	TCMM < 7%
Haute Autorité de Santé (HAS)	
Sténoses symptomatiques	TCMM < 7,5%
Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française (SCV)	
Sténoses asymptomatiques	TCMM < 3%
Sténoses symptomatiques	TCMM < 5%

Figure 6: Recommandations des sociétés savantes sur les taux combinés de morbi-mortalité (TCMM) post opératoires maximum autorisés en chirurgie carotidienne

Chirurgie ou angioplastie : recommandations de la Haute Autorité de Santé

L'attitude française recommandée par les sociétés savantes après revue de la littérature est résumée comme suit pour les sténoses carotidiennes symptomatiques :

(Haute Autorité de Santé - Stratégie de prise en charge des sténoses de la bifurcation carotidienne – indications des techniques de revascularisation – Mai 2007)

« L'angioplastie carotidienne avec stent, réalisée en respectant les bonnes pratiques de réalisation de cet acte, peut être discutée dans les conditions suivantes (avis du groupe de travail) :

- si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques (paralysie récurrentielle controlatérale, immobilité du cou, trachéotomie, lésions tissulaires sévères ou sténoses carotidiennes inaccessibles).
- si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après discussion pluridisciplinaire, avec notamment avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique.
- risque clinique : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FE) ≤ 30 %, insuffisance respiratoire sévère, cardiopathie ischémique instable, cardiopathie valvulaire sévère.
- risque hémodynamique : occlusion de la carotide controlatérale. Le groupe de travail estime cependant que la présence d'une occlusion de la carotide controlatérale ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie. Elle peut faire discuter une revascularisation avec shunt ou une angioplastie avec stent, sans qu'il y ait de preuve de la supériorité d'une de ces stratégies dans cette indication.
- risque thérapeutique : patients traités par une association d'antiagrégants plaquettaires associant aspirine et clopidogrel qui ne peut être interrompu. Cependant, ce double traitement

antiagrégant ne constitue pas une contre-indication formelle à la chirurgie et il convient de s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes. ».

Pour les sténoses carotidiennes asymptomatiques en France, la Haute Autorité de Santé conclut qu' « Actuellement, il n'existe pas d'indication démontrée de l'angioplastie avec stent pour les sténoses asymptomatiques de la carotide. (…) Néanmoins, exceptionnellement, si une revascularisation carotidienne est jugée nécessaire (…), une angioplastie avec stent pourrait être proposée au terme d'une discussion pluridisciplinaire au cours de laquelle le chirurgien juge l'intervention chirurgicale contre-indiquée. »

Les fiches résumées des recommandations de la Haute Autorité de Santé, sont rapportées sur les documents suivants. (*Figures 7 et 8*)

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES MÉDICALES

Sténoses carotidiennes : place de la chirurgie et de l'angioplastie

Les sténoses de la bifurcation carotidienne, pour la grande majorité d'origine athéroscléreuse, sont à la fois fréquentes (5 à 10 % des sujets de plus de 65 ans ont une sténose > 50 %) et graves, en raison du risque d'infarctus cérébral qu'elles entraînent. Ce risque est supérieur à 10 % par an en cas de sténose symptomatique et de l'ordre de 2 % par an en cas de sténose asymptomatique. Leur prise en charge repose sur un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque vasculaire ; de plus, un geste de revascularisation peut être indiqué. Les techniques de revascularisation de ces sténoses comprennent la chirurgie (essentiellement l'endartériectomie) et l'angioplastie avec stent. La Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué ces deux techniques pour en préciser les indications.

STÉNOSES ATHÉROSCLÉREUSES SYMPTOMATIQUES

- Lorsqu'une revascularisation est indiquée, **la chirurgie reste la technique de référence**. L'angioplastie avec stent n'est pas indiquée en première intention. La non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à la chirurgie en termes de mortalité et d'accident vasculaire cérébral (AVC) à J 30 n'a pas été démontrée par les résultats des études randomisées européennes récentes SPACE et EVA-3S.

Degré de sténose carotidienne symptomatique

70 à 99 %	50 à 69 %	30 à 49 %	< 30 %
La **chirurgie est indiquée**, avec un bénéfice important, équivalent pour hommes et femmes	La **chirurgie peut être indiquée** ; le bénéfice est moindre, en particulier chez les femmes	La chirurgie n'est pas utile	La chirurgie est délétère et ne doit pas être réalisée

Chez les patients atteints d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus cérébraux modérés ou régressifs, une intervention dans les 2 semaines apporte un bénéfice par rapport à une intervention différée. Les patients âgés de plus de 75 ans, surtout de sexe masculin, tirent un plus grand bénéfice de la chirurgie carotidienne que les patients de moins de 65 ans.

- L'angioplastie avec stent peut parfois être discutée :
  - Si le chirurgien juge l'intervention contre-indiquée pour des raisons techniques ou anatomiques (paralysie récurrentielle controlatérale, immobilité du cou, trachéotomie, lésions tissulaires sévères ou sténose carotidienne inaccessible).
  - Si les conditions médico-chirurgicales sont jugées à risque après une discussion pluridisciplinaire (avec, notamment, avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique), dont les conclusions doivent être consignées :
    - risque clinique (insuffisance cardiaque avec fraction d'ejection ≤ 30%, insuffisance respiratoire sévère, cardiopathie ischémique instable, cardiopathie valvulaire sévère) ;
    - risque thérapeutique (patients recevant déjà un traitement anti-agrégant associant aspirine et clopidogrel et qui ne peut être interrompu) ;
    - risque hémodynamique (occlusion de la carotide controlatérale).

      Ces facteurs de risque ne contre-indiquent pas formellement la chirurgie, mais peuvent faire discuter une angioplastie avec stent.

Figure 7: Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les indications du traitement des sténoses carotidiennes symptomatiques

STÉNOSES ATHÉROSCLÉREUSES ASYMPTOMATIQUES

- Le risque de présenter un infarctus cérébral ipsilatéral est estimé à 2 % par an chez les patients porteurs de sténoses carotidiennes asymptomatiques ≥ 60 %.

Degré de sténose carotidienne asymptomatique

≥ 60 %	< 60 %
Un geste de revascularisation par **chirurgie** carotidienne peut être proposé en fonction de différents éléments (espérance de vie, paramètres hémodynamiques et anatomiques, évolutivité de la sténose…) par des équipes chirurgicales, dont le taux attendu de morbi-mortalité à J 30 est inférieur à 3 %.	La revascularisation n'est pas indiquée.

Selon les études ACAS et ACST, le risque d'AVC 5 ans après l'intervention est réduit de moitié après chirurgie carotidienne par rapport à l'évolution sous traitement médical seul.
Le bénéfice de la chirurgie ne se manifeste qu'à long terme (1 à 2 ans), alors que pour les formes symptomatiques, il apparaît précocement après l'intervention.
Ce bénéfice est moindre chez les femmes.
Il est indépendant du degré de sténose carotidienne au-delà de 60 % (contrairement au cas des sténoses symptomatiques).

- Actuellement, il n'existe pas d'indication démontrée à l'angioplastie avec stent pour les sténoses asymptomatiques de la carotide.

  Néanmoins, en cas de sténose asymptomatique ≥ 60 %, si une revascularisation carotidienne est jugée nécessaire et si le chirurgien juge l'intervention chirurgicale contre-indiquée, une angioplastie avec stent peut être exceptionnellement proposée, au terme d'une discussion pluridisciplinaire. Les conclusions de cette discussion doivent être consignées.

STÉNOSES RADIQUES ET RESTÉNOSES POST-CHIRURGICALES

- Le traitement des sténoses carotidiennes radiques ou des resténoses post-chirurgicales, symptomatiques ou non, est un traitement médical, seul ou associé à un geste de revascularisation par endartériectomie ou par angioplastie avec stent.
- En pratique, la stratégie thérapeutique se discute en fonction du caractère symptomatique ou non de la sténose, de son degré de sévérité, de l'espérance de vie et de paramètres anatomiques. Une concertation pluridisciplinaire est nécessaire (avec, notamment, avis du chirurgien vasculaire et consultation neurologique) ; ses conclusions doivent être consignées.

Cette évaluation a été réalisée en se basant sur une analyse de la littérature (281 références retrouvées et 82 retenues à partir d'une recherche en français et en anglais de 2003 à 2006 pour les sténoses athéroscléreuses symptomatiques, de 1997 à 2006 pour les autres types de sténose, bases Medline et Pascal) et sur l'avis d'experts (un groupe de travail pluridisciplinaire de 18 experts et un groupe de lecture pluridisciplinaire de 22 experts, tous proposés par les sociétés savantes des spécialités concernées).

© Haute Autorité de Santé – 2007 – Imprimé par IME – FMSTENO

HAS

Ce document a été élaboré à partir des études disponibles, des avis de la Commission d'évaluation des Actes professionnels de la HAS et des recommandations de l'Anaes - septembre 2007.
Comme l'ensemble des publications de la HAS, il est disponible sur
www.has-sante.fr

Figure 8: Recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant
les indications du traitement des sténoses carotidiennes asymptomatiques

L'attitude de notre service est d'évaluer chaque situation au cas par cas. Nous proposons un traitement endovasculaire en cas de sténose récidivante, de sténose radique, ou de cou hostile (trachéostomie par exemple). Dans ces situations où le risque de lésion per-opératoire des paires crâniennes ou de contamination septique du champ opératoire est élevé, un traitement endovasculaire de la sténose carotidienne par angioplastie et stenting sous couvert d'une protection cérébrale par filtre est le plus souvent proposé.

5) Questions et concepts d'actualité

Plusieurs travaux récents tendent à remettre en question l'utilité de la chirurgie chez certains sous-groupes de patients, notamment parmi les asymptomatiques, vu la réduction des risques obtenue avec le seul traitement médicamenteux[53, 112, 113].

En effet, il semblerait pour certains que la progression en terme d'efficacité et d'observance du « best medical treatment » rende la chirurgie des sténoses carotidiennes asymptomatiques obsolète. Plusieurs études en cours dont ACST-2 pourront peut être prochainement confirmer ces intuitions.

Dans le but d'identifier les patients asymptomatiques qui bénéficieraient le plus d'une chirurgie préventive, de très nombreux travaux en cours cherchent à identifier des marqueurs d'instabilité de plaque. La recherche de cette instabilité, fruit de nombreuses publications notamment dans la pathologie coronarienne, vise des marqueurs sanguins, échographiques, ou visibles à l'angioIRM qui permettront un jour de n'opérer que les patients dont la plaque risque de se rompre.

Nous avons souhaité orienté nos travaux de recherche sur un double axe :

- Identifier les patients qui risquent de présenter une complication de la chirurgie carotidienne, et pour lesquels ont peut se demander si la chirurgie est raisonnable. C'est le concept de « patient à risque ».
- Identifier des marqueurs d'instabilité de plaque en œuvrant à la mise en place d'une tissuthèque et à l'analyse lipidique et génomique des plaques carotidiennes. C'est le concept de « plaque à risque ».

TRAVAUX DE RECHERCHE

I. Le versant clinique : le « patient à risque » en chirurgie carotidienne

A. Mise en place d'une base de données en chirurgie carotidienne

Plusieurs éléments ont motivé la mise en place d'une base de données de la chirurgie carotidienne au CHU de Dijon.

Tout d'abord la parution au Journal Officiel du décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 par le Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Ce décret rédigé dans le but d'améliorer la qualité des soins impose une évaluation des pratiques médicales et donc chirurgicales en référence aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le rapport de la HAS édité en mai 2007 et les recommandations du Collège Français de Chirurgie Vasculaire fixent les indications de la chirurgie carotidienne ainsi que les taux combinés de morbi-mortalité (TCMM) acceptables des équipes chirurgicales en fonction de la symptomatologie neuro-vasculaire des patients. Il nous a ainsi été imposé de connaître et de faire connaître le taux de complications de la chirurgie carotidienne de notre équipe. Pour cela, la mise en place d'une base de données des patients adressés pour sténose carotidienne d'indication chirurgicale nous a paru indispensable.

La mise en route du dossier médical informatisé, à compter du 1er janvier 2003, a facilité grandement le recueil des données et nous avons choisi cette date pour débuter la base. L'ensemble des courriers adressés aux médecins correspondants de la part de notre équipe chirurgicale, ainsi que l'ensemble des comptes rendus opératoires sont ainsi accessibles facilement par le logiciel DxC@re® (Medasys) depuis cette date.

Un deuxième élément fondateur de la base de données de la chirurgie carotidienne est la création depuis 2003 d'une base de données initialement rétrospective puis prospective des anévrysmes de l'aorte abdominale (AAA) par Nicolas Abello, ingénieur de recherche auprès de la Direction de la Recherche Clinique, sous la tutelle du Pr Eric Steinmetz. Cette base contient les principales données concernant l'activité de chirurgie conventionnelle et de traitement par endoprothèse des AAA depuis 1998. Elle nous permet, depuis sa création, d'évaluer notre activité chirurgicale pour cette pathologie, de comparer nos résultats aux données de la littérature, d'assurer le suivi à long terme imposé par l'HAS des patients traités par endoprothèse, et d'apporter notre contribution à la recherche clinique et biologique au moyen de communications orales et de publications d'articles originaux.[114, 115]Elle est, à ce jour et à notre connaissance, la base de données des endoprothèses de l'aorte abdominale ayant le plus faible taux de patients perdus de vue (< 5%) en France.

L'idée qu'une base de données en chirurgie carotidienne pourrait nous apporter les mêmes bénéfices nous est apparue évidente. La chirurgie carotidienne représente depuis 2003 environ 25 % de l'activité de chirurgie vasculaire de notre service. En colligeant les données de la chirurgie des AAA et celle des carotides, nous obtenons un registre comprenant presque la moitié de notre activité de chirurgie vasculaire.

Une autre base de données du CHU de Dijon a motivé la création d'une base de données en chirurgie carotidienne : le Registre Dijonnais des Accidents Vasculaires Cérébraux qui recense depuis 1985, de façon continue, les AVC survenant chez les patients domiciliés dans la commune de Dijon. Ce registre a permis, seul ou en collaboration avec d'autres registres, d'apporter une contribution importante aux données démographiques et épidémiologiques sur les maladies cardiovasculaires. [86-97] Il nous a paru judicieux d'apporter un pendant chirurgical qui permettra à terme de croiser les données des deux registres afin d'enrichir nos connaissances sur cette pathologie.

Pour ce travail de thèse, nous rapportons les résultats des patients pris en charge entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2012.

L'ensemble des données a été récupéré par informatique sans nécessité de recourir au « dossier papier ». En effet, depuis le 1er janvier 2003, les courriers adressés au médecin traitant, les résultats des échographies doppler réalisées dans le service d'Angiologie de Dijon, les comptes rendus opératoires et d'hospitalisation sont accessibles par le réseau intranet de l'hôpital du Bocage à Dijon. Avant novembre 2005, ces données étaient accessibles par archivage sur le serveur du service au format Microsoft Word. A compter du 1er novembre, ces documents ont été inclus systématiquement au dossier médical du patient via le logiciel DxC@re® (Medasys) accessible depuis n'importe quel poste informatique dans l'hôpital. Les résultats des bilans biologiques sont eux accessibles depuis 1999 via le logiciel QdFiles depuis tous les postes du réseau.

La saisie a été facilitée par la mise en place d'une base de données Microsoft Access®. Au moyen d'un formulaire unique par intervention, l'intégralité des données a été intégrée à une table pour analyse ultérieure. En cas de nouvelle intervention chez un patient déjà opéré et enregistré dans la base (pour le traitement d'une sténose controlatérale ou d'une resténose), un nouveau formulaire a été créé avec une case à cocher « patient présent deux fois dans le registre ». Il devenait ainsi plus aisé de connaitre le nombre de carotides opérées et le nombre de patients pris en charge. La base de données a été remplie en intention de traiter. Ceci impose que les patients hospitalisés pour prise en charge d'une sténose carotidienne d'indication chirurgicale, chez qui l'intervention a été annulée (par exemple pour accident neurologique ou infarctus avant le début de l'intervention, ou pour réaction allergique à l'anesthésie locorégionale) ont été enregistrés dans la base.

1) Paramètres recueillis

La première partie du formulaire principal a permis de recueillir les données de civilité, les données pré-, per- et post-opératoires jusqu'au 30ème jour. L'ensemble des patients opérés ont été revus systématiquement en consultation deux mois après l'intervention avec un examen écho-doppler de contrôle. Les données cliniques et échographiques à 2 mois ont également été recueillies. Enfin, dans le but de réaliser prochainement une étude sur le devenir à long terme de ces patients, des items sur les données tardives cliniques et para-cliniques ont également été intégrées dans le formulaire.

Les données de civilité comportaient l'adresse du patient, le numéro de téléphone, le nom et l'adresse des médecins correspondants, la commune de naissance, permettant d'obtenir des données sur le devenir à long terme. En effet, une solution simple pour connaitre à distance la survie des patients est de contacter la mairie de la ville de naissance. Les données démographiques et morphologiques comprenaient l'âge au moment de la procédure, le sexe, le poids, la taille.

L'index de masse corporelle ou BMI (Body Mass Index) a été calculé automatiquement au moyen d'une *macro*, après saisie du poids et de la taille (BMI=poids en kg/(taille en cm)^2). Une obésité était définie par un BMI > 30, et un surpoids par un BMI > 25. De la même façon, l'âge au moment de la procédure a été calculé automatiquement après saisie de la date de naissance et de la date opératoire. La saisie des facteurs de risques cardio-vasculaires a été facilitée par la mise en place de menus déroulants (tabagisme sevré ; actif ; absence de tabagisme) et de cases à cocher (hypertension artérielle systémique, diabète, dyslipidémie).

Les comorbidités éventuelles ont été saisies par des cases à cocher sur la présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'une coronaropathie, d'une artérite des membres inférieurs (AOMI), de troubles du rythme supra ventriculaire à type d'arythmie

complète par fibrillation auriculaire (ACFA) ou de flutter, la poursuite d'un traitement par clopidogrel (Plavix®), la présence d'un cou hostile (radique ou chirurgie cervicale antérieure).

En cas de coronaropathie ou d'AOMI, un menu déroulant permettait de désigner le type de traitement de ces pathologies (aucun ; médical ; angioplastie ; chirurgie).

Des cases à cocher ont également été intégrées pour des données telles qu'un antécédent de chirurgie carotidienne controlatérale, la présence ou un antécédent de traitement d'anévrysme de l'aorte abdominale.

Dans notre service de chirurgie cardio-vasculaire, les patients relevant d'une chirurgie sous circulation extracorporelle et présentant une sténose carotidienne >70% sont classiquement opérés de la carotide 48 heures avant la chirurgie cardiaque. Pour ces patients, des champs spécifiques ont été créés : une case à cocher « Chirurgie cardiaque durant l'hospitalisation » et un menu déroulant « type de chirurgie cardiaque ».

La seule donnée du bilan biologique pré-opératoire recueillie était la valeur de la créatinine plasmatique dosée systématiquement la veille de l'intervention (µMol/l). Des *macros* ont ensuite permis de calculer automatiquement la valeur de la créatinine plasmatique en mg/dl (plus fréquemment utilisée dans la littérature), la valeur de la clearance de la créatinine (ClCr) selon la formule de Cockcroft et Gault [116], reflet du débit de filtration glomérulaire, selon la formule suivante :

ClCr (ml/min/1,73m²) = [(140-âge) x poids x k]/(créatinine en mg/dl*72)
k=1 chez l'homme et k=0,85 chez la femme.

Les données de l'état neuro-vasculaire des patients ont été saisies selon les recommandations du *Vascular Registry* de la *Society for Vascular Surgery*(SVS) (présence ou absence d'accident neurologique, caractérisation et date de l'accident), consultables sur le site web

www.vascularweb.com. Pour les patients symptomatiques, la date des symptômes était saisie permettant le calcul automatique du délai entre les symptômes et la chirurgie.

La classification des symptômes se faisait suivant la *figure 9*

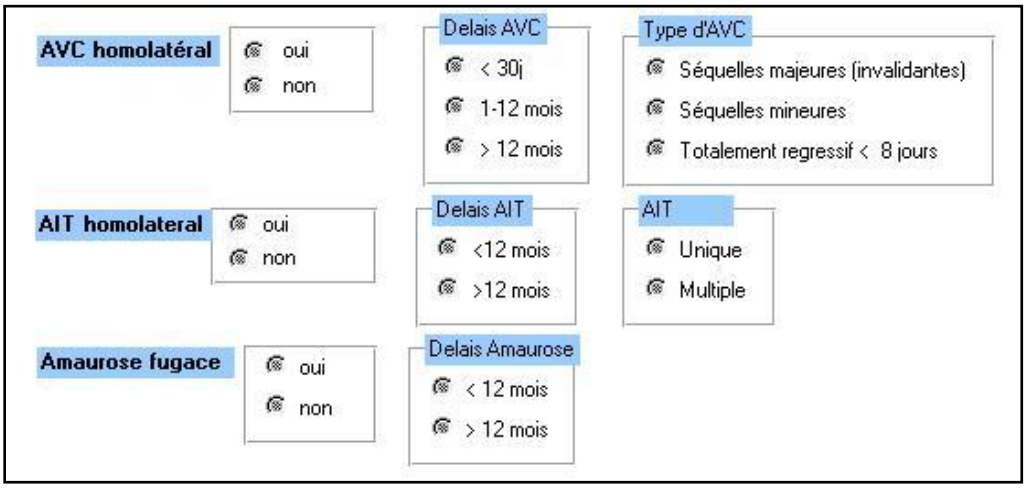


Figure 9: Formulaire de saisie de la symptomatologie neuro-vasculaire chez les patients symptomatiques

Les données du bilan d'imagerie pré-opératoire (données de l'écho-doppler, du scanner cérébral, de l'angioscanner, de l'angioIRM, et de l'artériographie) ont été saisies suivant la *figure 10.* Le menu déroulant pour l'imagerie cérébrale laissait le choix entre « aucune imagerie », « scanner » et « IRM », celui pour l'état du parenchyme entre « normal pour l'âge », « lacunes récentes » et « lacunes anciennes ». Le menu pour l'état des artères vertébrales homo et controlatérales laissait le choix entre « normale », « sténose » et « occluse ».

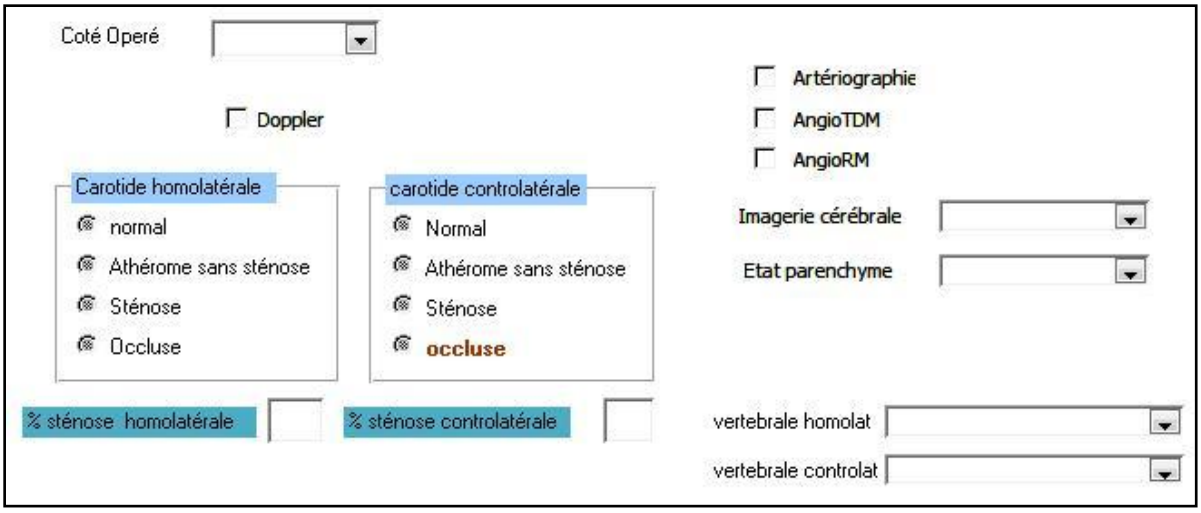


Figure 10 : Formulaire de saisie des résultats d'imagerie pré-opératoire

La technique chirurgicale habituellement pratiquée a été une endartériectomie carotidienne directe ou à défaut un pontage prothétique.

Les données chirurgicales comportaient le nom de l'opérateur et de l'anesthésiste, le type d'anesthésie réalisée, la présence éventuelle et le type de troubles neurologiques au clampage carotidien, le type de reconstruction de la bifurcation carotidienne (suture directe ; patch et nature du patch ; pontage et nature du pontage), une éventuelle résection d'un excès de longueur de l'artère carotide interne, et la durée de clampage. Un champ permettait de saisir une éventuelle difficulté chirurgicale (bifurcation haute nécessitant la section du muscle digastrique, une impossibilité d'arrêt de plaque en distalité imposant la réalisation d'un pontage etc.)

Les données post-opératoires jusqu'au 30ème jour comportaient la durée d'hospitalisation calculée automatiquement par la différence entre la date de sortie de l'hôpital et la date d'opération, la présence et le type d'une éventuelle complication, et/ou d'une reprise chirurgicale. Les complications étaient répertoriées au moyen d'un menu déroulant laissant le choix entre : « aucune complication », « hématome ou hémorragie nécessitant un geste d'hémostase », « lésion de paire crânienne », « infection de site opératoire », « infarctus du

myocarde », « thrombose carotidienne asymptomatique », « évènement neurologique », « décès précoce ».

En cas d'accident neurologique post-opératoire, étaient recueillis sur un formulaire secondaire le type d'accident, le délai et le lieu de survenue (salle d'opération, salle de réveil, service), les données d'imagerie réalisée en urgence, les modalités de prise en charge, et l'évolution clinique immédiate et à distance.

En cas de décès précoce, étaient saisies la date et la cause supposée du décès.

Les données relevées à la consultation post-opératoire à deux mois comportaient l'état de la cicatrice de cervicotomie, les données cliniques neurologiques (accident neurologique dans les deux mois post-opératoires), et les données de l'écho-doppler de contrôle. La date et la cause du décès étaient recherchées et notées le cas échéant.

Pour les résultats des différentes études, une requête au sein de la table comportant l'ensemble des données d'intérêt a été réalisée, permettant d'exporter sous Microsoft Excel ces données d'intérêt afin de procéder à l'analyse statistique.

L'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel SPSS® 14.0. Les comparaisons en analyse univariée ont été réalisées par des tests de khi2 et des tests exacts de Fisher modifiés pour les données qualitatives (effectifs inférieurs à 5) et en analyse de variance (ANOVA) pour les données quantitatives. Le seuil de significativité retenu a été de 5 % ($p<0,05$).

2) Résultat de la série globale 2003-2012

Données démographiques

Entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2012, nous avons pris en charge 1500 sténoses carotidiennes d'indication chirurgicale chez 1382 patients. La répartition par année est résumée sur la figure 11. L'activité a été stable au cours du temps, avec une moyenne de 13,8 interventions par mois.

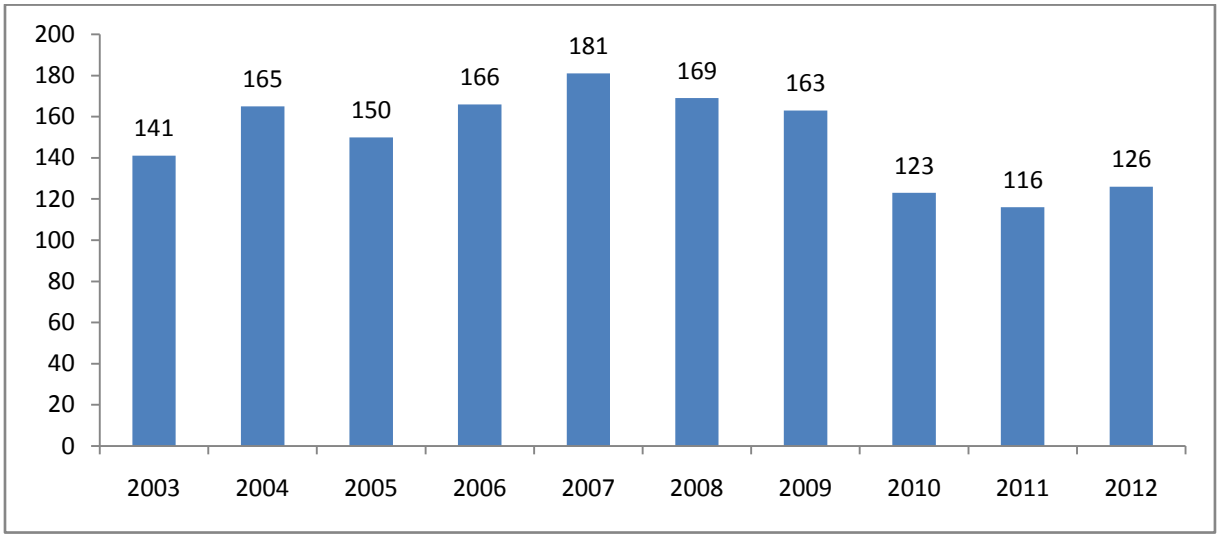


Figure 11 : Nombre de sténoses carotidiennes prises en charge de 2003 à 2012

La *figure 12* représente l'origine démographique des patients. La majorité des patients (36,6%) provient de l'agglomération dijonnaise. La réparition dans les villes voisines se fait de façon inversement proportionnelle à la distance au CHU.

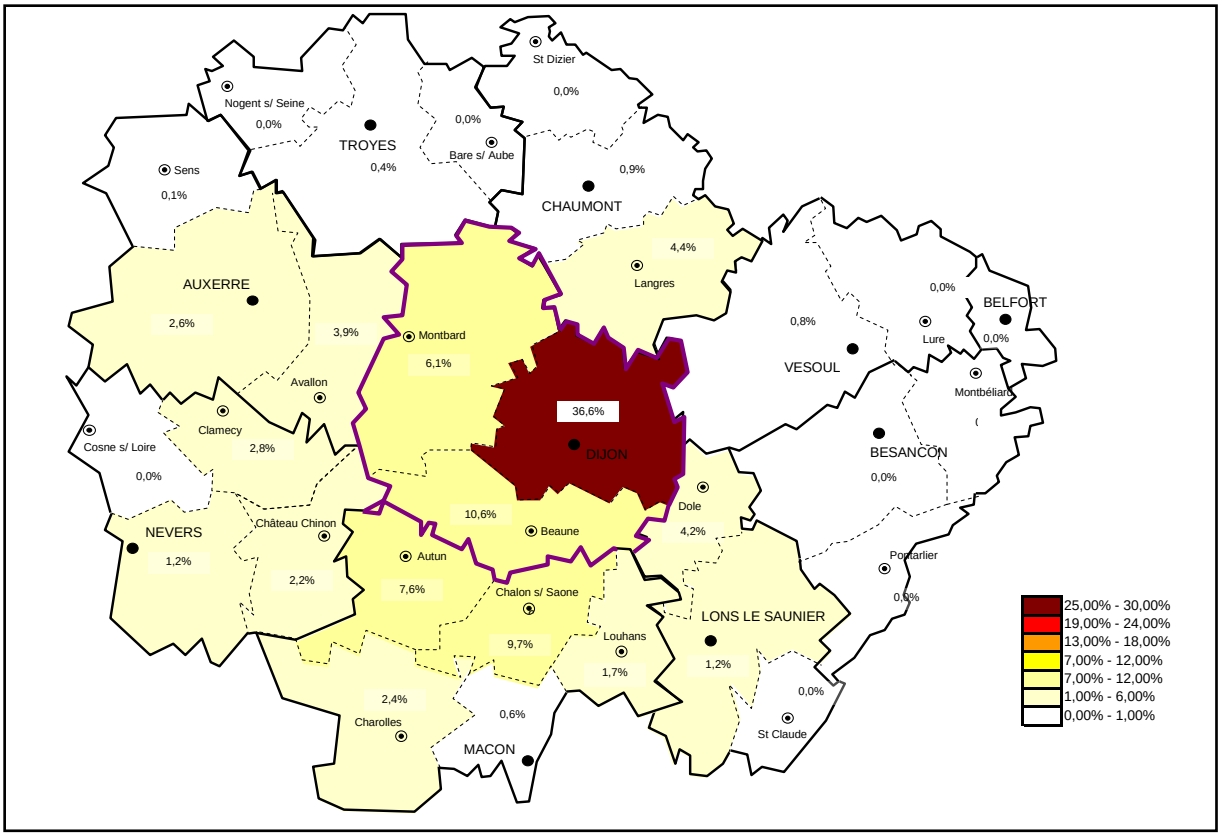


Figure 12 : Origine démographique des patients

L'âge moyen des patients était de 72,4 ± 9,2 ans [44-98]. Le sexe ratio était de 3,2, soit 76,4% d'hommes (n=1146). La pyramide des âges selon le sexe est représentée sur la *figure 13*.

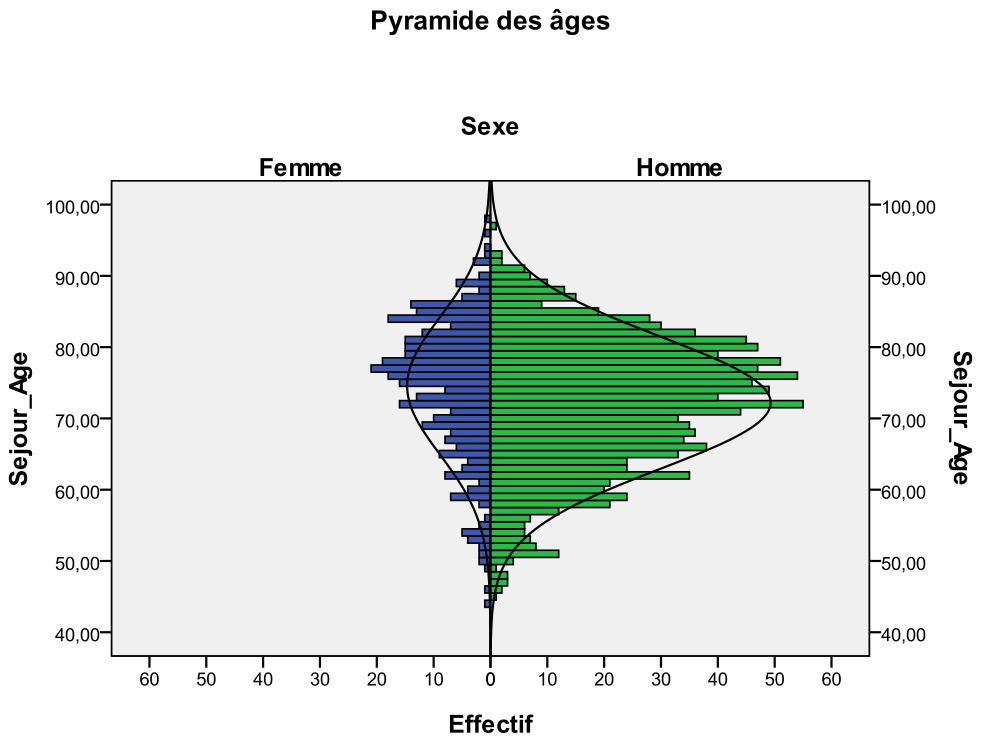


Figure 13: Pyramide des âges des patients pris en charge

<u>Facteurs de risque et comorbidités</u>

Les facteurs de risques cardio-vasculaires étaient une hypertension artérielle systémique dans 119 cas (79,3%), un tabagisme actif chez 227 patients (15,1%), sevré chez 627 patients (41,8%), une dyslipidémie chez 916 patients (61,1%), un diabète chez 441 patients (29,4%) et une obésité morbide (BMI > 30) chez 299 patients (19,9%).

Indications opératoires, symptomatologies neuro-vasculaires

La sténose carotidienne a été qualifiée de symptomatique chez 434 patients (28,9%) quand elle avait les caractéristiques suivantes: tout patient ayant présenté dans les 6 mois précédant l'intervention, un accident neurologique ischémique à type d'AVC, d'AIT ou d'amaurose transitoire. Dans les autres cas, la sténose a été considérée comme asymptomatique, soit chez 1066 patients (71,1%).

La sténose carotidienne a été découverte au cours d'un bilan précédant une chirurgie cardiaque chez 142 patients asymptomatiques (9,5%). La chirurgie cardiaque a eu lieu au cours de la même hospitalisation pour73 patients (4,9%). Parmi ces patients, dans 2 cas, l'intervention de chirurgie cardiaque a eu lieu au cours de la même intervention (chirurgie combinée de remplacement de valve aortique et endartériectomie carotidienne).

Parmi les patients 434 symptomatiques, 223 patients avaient présenté un AVC homolatéral (51,4%), 154 patients un AIT homolatéral (35,5%) et 57 une amaurose fugace (13,1%). Le délai moyen entre les symptômes et la chirurgie a été de 40,4± 38 jours pour les patients ayant présenté un AIT, de 49,6±47 jours pour les patients ayant présenté un AVC et de 52,6±55 jours pour les patients ayant présenté une amaurose.

La symptomatologie neuro-vasculaire est résumée dans la *figure 14.*

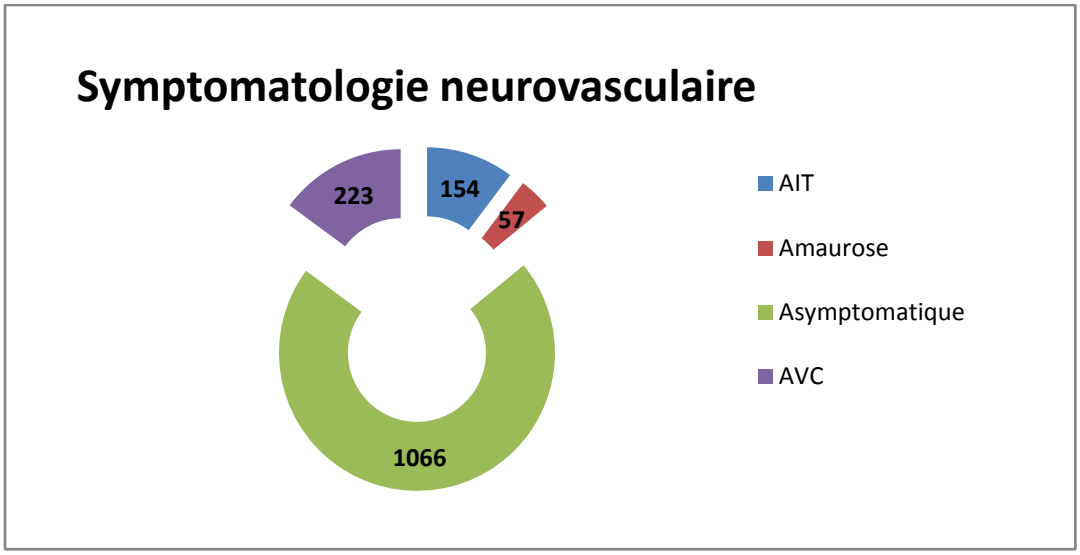


Figure 14 : Symptomatologie neuro-vasculaire des patients pris en charge

La proportion de patients symptomatiques a augmenté au cours des 10 dernières années, alors que la proportion des malades asymptomatique a diminué.(*figure 15*)

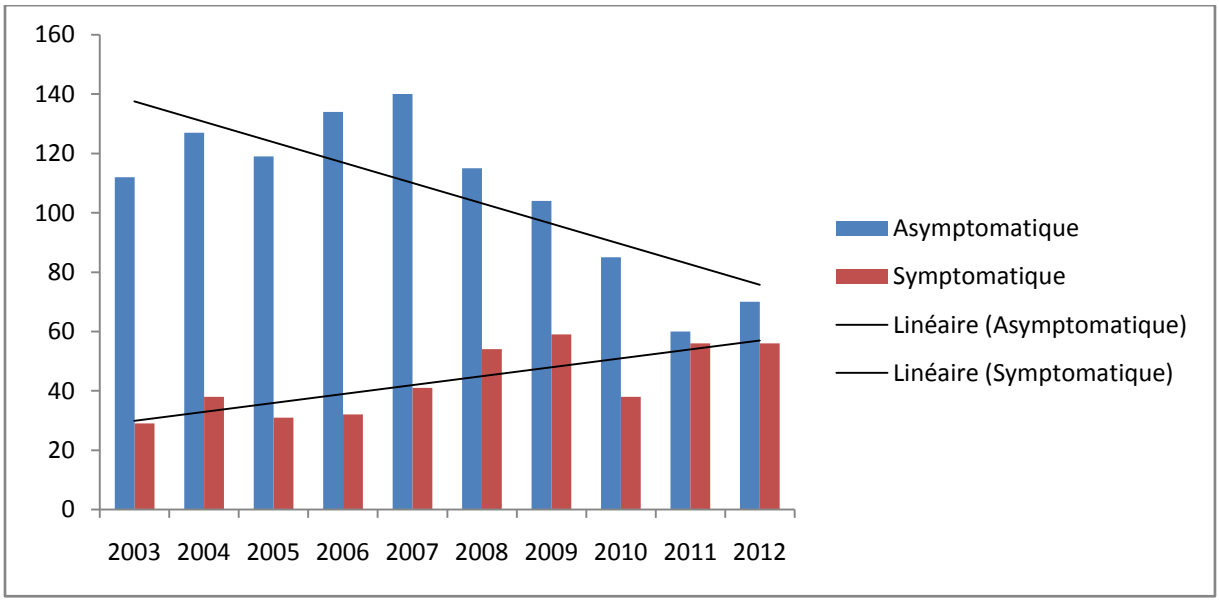


Figure 15 : Activité de chirurgie vasculaire et symptomatologie neuro-vasculaire

Bilan d'imagerie préopératoire

Un examen écho-doppler a été réalisé chez tous les patients et a été le seul examen de diagnostic et d'évaluation préopératoire de la sténose carotidienne dans 986 cas (65,7%). Dans ce cas, l'écho doppler a toujours été réalisé par 2 opérateurs différents et l'examen ultrasonique n'a été accepté comme seul examen préopératoire, qu'en cas de concordance entre les 2 opérateurs. Quand le patient était adressé par un angiologue extérieur, un des angiologues du service d'angiologie du CHU réalisait le 2ème examen de confirmation. Quand le patient avait été exploré au CHU, un 2ème angiologue de la même équipe, différent du 1er pratiquait l'examen ultrasonique complémentaire. Chaque fois que les avis n'étaient pas concordants, un autre examen d'imagerie a été demandé, pour confirmer ou infirmer l'indication opératoire.

L'examen écho-doppler a été complété par un angioscanner dans 234 cas (15,6%), par une angioIRM dans 273 cas (18,2%) une artériographie dans 23 cas (1,5%).

Ces examens ont permis de mettre en évidence une sténose carotidienne de 79 ± 11,4% (méthode ECST). Chez les patients symptomatiques cette sténose était en moyenne de 78,6± 14,4% et chez les patients asymptomatiques de 80 ± 10,6%.

La carotide controlatérale était porteuse d'une sténose ≥ 50% dans 454 cas (30,3%). Il existait une occlusion controlatérale dans 106 cas (7,1%).

L'artère vertébrale homolatérale était sténosée dans 64 cas (4,3%), occluse dans20 cas (1,3%).

L'artère vertébrale controlatérale était sténosée dans 43 cas (2,9%), occluse dans 18 cas (1,2%).

Données chirurgicales

Sur les 1500 sténoses carotidiennes d'indication chirurgicale chez 1382 patients, une intervention a été réalisée dans 1493 cas.

En effet, pour 7 patients l'intervention a été annulée, une fois le patient installé au bloc opératoire. Dans 6 cas, à cause d'une réaction à l'anesthésie locorégionale : 4 crises convulsives, 1 trouble du rythme et un accident ischémique transitoire. Dans un cas, les constatations per-opératoires trouvèrent un ensemble de conditions anatomiques défavorable chez un patient aux antécédents d'abcès cervical, présentant une bifurcation très haute. Ce patient a bénéficié d'une angioplastie percutanée carotidienne secondaire, les six autres patients ont été reprogrammés.

L'anesthésie a été locorégionale dans 1417 cas (94,5%), générale dans 58 cas (3,9%) et locorégionale convertie en générale dans 25 cas (1,7%). Deux patients ont bénéficié d'une chirurgie combinée cardiaque (deux remplacements de valve aortique) et carotidienne, sous anesthésie générale.

Sous anesthésie locorégionale, une intolérance au clampage carotidien a été constatée chez 113 patients (7,5%) (trouble de la conscience chez 68,6% des patients et un déficit moteur chez 31,4% des patients). En cas de troubles au clampage en présence d'une tension artérielle systolique inférieure à 130 mm Hg, un déclampage immédiat a été réalisé et suivi d'un nouveau clampage après augmentation de la pression artérielle. Chez 7 patients, les troubles au clampage ont disparu après ajustement tensionnel. Sous anesthésie locorégionale, (n=1417) un recours au shunt a été nécessaire dans 99cas (7,0%). En cas d'anesthésie générale, un shunt été utilisé de façon systématique. La durée moyenne de clampage carotidien a été de 40 ± 13 min [15-97].

La chirurgie a consisté en une endartériectomie directe dans tous les cas, les différentes techniques de reconstruction sont résumées dans le *tableau 4.* Une suture directe a été réalisée dans 10,5%des cas essentiellement au début de notre série, un pontage a été nécessaire en raison de conditions difficiles (bifurcation haute, paroi carotidienne fine, arrêt de plaque difficile) dans 4,3% des cas et l'essentiel des reconstructions a consisté en la fermeture sur un patch dit de « non rétrécissement » dans 85,3% des cas. Les patchs ont été des patch en Dacron dans 76,3 % des cas, l'artère thyroïdienne supérieure a été utilisée dans 6,5% cas, enfin après résection d'un éventuel excès de longueur de l'artère carotide interne, le fragment réséqué a été utilisé comme patch dans 2,4% des cas.

Complications post-opératoires

La durée moyenne d'hospitalisation après l'intervention a été de 3,1 ± 5,8 jours [1-83].

Durant les 30 premiers jours post-opératoires, 23 accidents vasculaires cérébraux sont survenus (1,7%) dont trois ont abouti au décès du patient.

Treize décès sont survenus dans les 30 premiers jours post-opératoires (0,9%). Le délai moyen de survenue était de 9.6 jours (+/-8.7, le délai médian de 6 jours, [0-30]).

Les causes de décès étaient les suivantes :

- trois AVC
- trois infections graves: une septicémie à *Escherichia coli*, une broncho-pneumopathie et un choc septique d'origine indéterminée ;
- deux infarctus du myocarde
- un hématome cervical suffocant
- un hématome sous-dural aigu secondaire à une chute mécanique
- un choc cardiogénique dans un contexte d'ischémie aiguë de membre inférieur ;
- deux causes inconnues.

La somme des AVC non mortels et des décès toutes causes s'élevait à 31 cas, ce qui correspond à un TCMM de 2.1%.

Résultats à long terme (2003-2011, n=1373)

Durant l'année 2012, nous avons pris des nouvelles de tous les patients opérés entre 2003 et 2011 (n=1373) par appel téléphonique du patient ou de sa famille, de son médecin traitant, ou par contact des mairies de naissances. Ces données ont fait l'objet d'une thèse de médecine. [117]

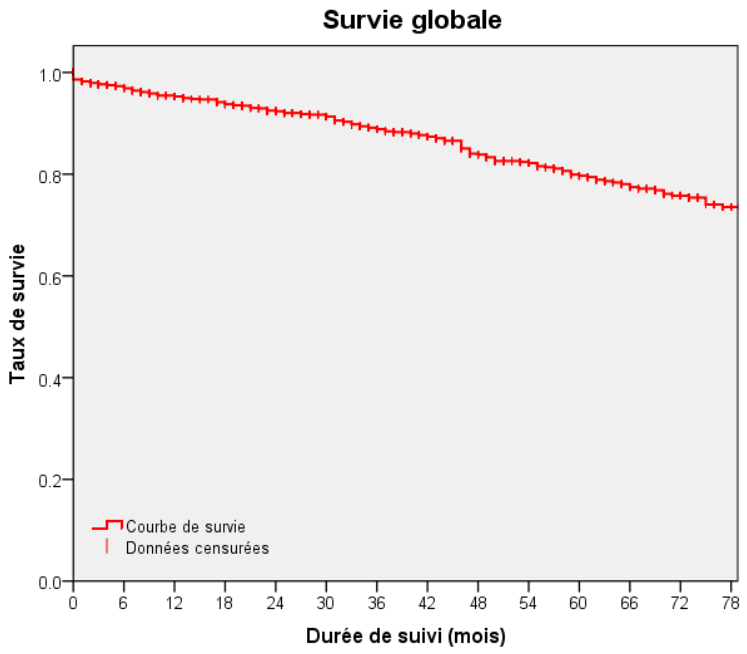
La durée de suivi moyenne a été de 36.6 mois (+/-29.4), la durée médiane de 33 mois. Le délai au-delà duquel l'effectif toujours suivi est devenu inférieur à 10% de l'effectif total était de 78 mois ; nous exprimerons donc nos résultats jusqu'à ce délai.

Survie à long terme

Dans notre population, 169 décès sont survenus au-delà de la période précoce de 30 jours. Le délai moyen de survenue était de 34.4 mois (+/- 23.1 mois), le délai médian était de 33 mois.

Les causes principales étaient les causes cardiaques (14.2%), les néoplasies (13.0%) et les causes respiratoires aiguës (5.9%).

Les principaux chiffres de survie globale et la courbe de survie correspondante sont rapportés *figure 16*.

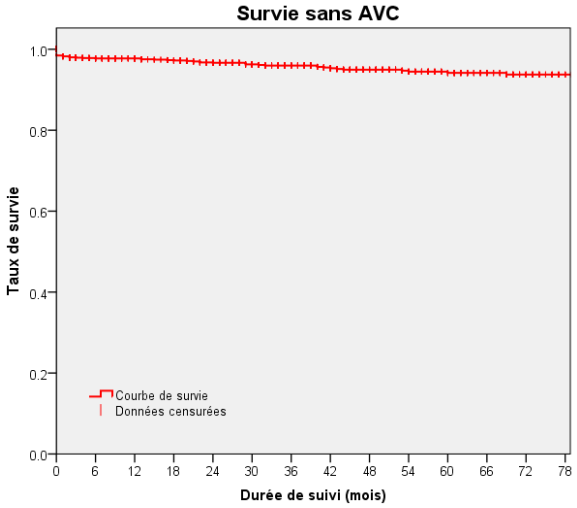


Survie globale	
à 6 mois	96,9%
à 12 mois	95,3%
à 18 mois	93,8%
à 24 mois	92,4%
à 30 mois	91,3%
à 36 mois	88,8%
à 42 mois	87,4%
à 48 mois	83,9%
à 54 mois	82,2%
à 60 mois	79,7%
à 66 mois	77,5%
à 72 mois	75,8%
à 78 mois	73,5%

Figure 16 : Courbe de survie de la population d'étude

<u>Survie sans AVC</u>(*figure 17*)

Le nombre d'AVC survenus en phase tardive, c'est-à-dire après le trentième jour post-opératoire, était de 38. Au total, tous délais confondus, le nombre d'AVC post-opératoires dans notre population était de 59.



Survie sans AVC	
à 6 mois	97,7%
à 12 mois	97,6%
à 18 mois	97,1%
à 24 mois	96,5%
à 30 mois	*96,2%*
à 36 mois	*95,9%*
à 42 mois	95,2%
à 48 mois	*94,9%*
à 54 mois	94,4%
à 60 mois	94,1%
à 66 mois	*94,1%*
à 72 mois	*93,6%*
à 78 mois	*93,6%*

Figure 17 : Courbe de survie sans AVC de la population d'étude

Survie sans resténose

A distance de l'intervention, le total des occlusions et resténoses post-opératoires précoces et tardives, s'élevait à 67 cas.

Le délai moyen de diagnostic de la resténose ou de l'occlusion était de 28.4 mois (+/-26.9), le délai médian de 19.5 mois. Le délai maximum était de 94 mois.

Parmi ces cas de resténoses ou d'occlusion, 13 étaient associés à un AIT ou un AVC, dont deux épisodes ont causé le décès du patient (l'un à 54 mois et l'autre à 84 mois).

En réalité, seules 9 des resténoses ou thromboses ont été réellement symptomatiques. En effet, dans 4 cas l'AVC a eu lieu avant que la resténose n'apparaisse.

Six resténoses ou occlusions ont été diagnostiquées à l'occasion de l'accident neurologique, à 2, 3, 4, 6, 24 et 84 mois (délai moyen de 20.5 +/-32.2 mois, délai médian de 5 mois).

Deux resténoses étaient déjà connues avant l'épisode neurologique : resténose à 2 mois et AVC à 22 mois, resténose à 15 mois et AVC à 43 mois.

Dans 20 cas, la resténose a donné lieu à une angioplastie secondaire. Les indications d'angioplastie retenues étaient :

- une resténose symptomatique (1 cas) ;
- une resténose évolutive malgré un traitement médical bien conduit (8 cas) ;
- une resténose très serrée ou d'apparition rapide (4 cas) ;
- une carotide unique, ou une association à des lésions carotidiennes controlatérales et/ou vertébrales significatives (4 cas) ;
- une sténose sur anastomose distale de pontage carotido-carotidien (2 cas) ;

- une resténose en terrain irradié (1 cas).

Dans les autres cas, après optimisation du traitement médical et surveillance initiale rapprochée, on a pu constater une stabilisation des resténoses et la surveillance a pu être espacée.

3) Conclusion

Cette base de données clinique nous a permis de connaître et d'évaluer notre pratique et constitue une source d'études et de publications.

Elle a répondu à un certain nombre de questions sur la chirurgie carotidienne et a posé de nouvelles questions pour des travaux futurs. Elle continue à ce jour d'être incrémentée.

Sa constitution ainsi que la collecte des données à long terme ont fait chacun l'objet d'un travail de thèse de médecine. [117, 118]

Tout au long de la constitution de cette base de données, l'analyse des facteurs influencant les données per-operatoire (comme la mise en place d'un shunt) ou les résultats à court et long terme (comme l'insuffisance rénale) nous ont permis de dégager des axes de recherche plus spécifiques et de réaliser les publications qui vont suivre.

B. Influence de la fonction rénale sur les résultats de la chirurgie carotidienne

1) Introduction

L'objectif de la chirurgie carotidienne est de réduire à long terme le risque de survenue d'un AVC chez les patients asymptomatiques et le risque de récidive d'AVC chez les patients symptomatiques. Il est impératif que la morbidité liée à cette intervention préventive soit inférieure au bénéfice escompté, d'où l'intérêt de déterminer les facteurs induisant une sur-morbidité. L'identification de ces facteurs a mené au concept de patients dits à « haut-risque chirurgical », chez qui le bénéfice de la chirurgie carotidienne pourrait être remis en question[119].

Parmi les facteurs étudiés, l'insuffisance rénale chronique a fait l'objet d'une dizaine de publications aux résultats contradictoires[120-128]. Selon les études, la définition de l'insuffisance rénale est différente. Certains auteurs étudient la valeur de la créatinine plasmatique pour définir les groupes de patients [120, 122, 123, 125, 129], d'autres font une estimation de la clearance de la créatinine, meilleur reflet de la fonction rénale [126], et d'autres une association des deux [124]. De plus, la méthode de calcul de la clearance de la créatinine n'est pas univoque, et dans la littérature sont essentiellement utilisées la méthode de Cockcroft-Gault [124] et la méthode Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). [126] Il est alors difficile de comparer les résultats des études et de déterminer à quel point l'insuffisance rénale peut modifier les résultats de la chirurgie carotidienne.

Notre objectif a été d'analyser l'influence de l'insuffisance rénale sur nos résultats en chirurgie carotidienne et de déterminer quelle méthode était la plus prédictive de complications post-opératoires.

2) Article (J Vasc Surg. 2010 Jan;51(1):43-50)

The impact of renal insufficiency on the outcome of carotid surgery is influenced by the definition used

Benjamin Kretz, MD,[a] Nicolas Abello, PhD,[b] Roger Brenot, MD,[a] and Eric Steinmetz, PhD,[a] Dijon, France

Background: Renal insufficiency (RI) seems to be a source of complications after carotid endarterectomy (CEA). However, published studies do not use a common definition of RI. Our objective was to analyze the effects of RI on carotid surgery using three classifications of renal function.

Methods: Using a prospective database, we studied renal function and postoperative complications in patients operated on between January 1, 2003 and December 31, 2008. Renal function was studied using the level of plasma creatinine, creatinine clearance calculated according to the Cockcroft formula, and to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. For each method, the patients were divided into three groups: normal renal function, moderate RI, and severe RI. The principal judgment criterion was the 30-day non-fatal stroke and death rate.

Results: The analysis concerned 961 CEAs carried out in 901 patients. The 30-day non-fatal stroke and death rate was 2%. In the analysis of renal function using the level of creatinine, there was no statistical difference between the groups in the 30-day stroke and death rate (normal renal function: 1.8%, moderate: 2.7%, severe: 8.3%, P = .21). The analysis of renal function according to creatinine clearance calculated using the Cockcroft formula showed that in the severe RI group, the stroke and death rate was higher than in the other two groups (normal renal function: 1.7%, moderate RI: 1.4%, severe RI: 7.5%, P = .004). Analysis using the MDRD formula showed similar differences between the severe RI group and the other two with a higher rate of 30-day stroke and death (normal renal function: 1.4%, moderate RI: 1.7%, severe RI: 12.5%, P < .001). Subgroup analysis showed that among patients with severe RI according to the creatinine clearance, those with symptomatic carotid stenosis had the highest incidences of non-fatal stroke and death (Cockcroft, n = 19: 21.1%, MDRD, n = 10: 40%).

Conclusion: Severe RI is a risk factor for complications after carotid surgery. Creatinine clearance calculated according to the MDRD formula correlates most closely with these complications. Symptomatic patients with severe RI, according to the creatinine clearance, are at high risk with a very high level of postoperative complications. (J Vasc Surg 2010;51:43-50.)

Stroke is the third most common cause of death in industrialized countries and the principal cause of disability.[1] Stenosis of the carotid artery is one of the principal causes of stroke and is an indication for surgery according to recommendations based on the NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial),[2] ECST (European Carotid Surgery Trial),[3] and ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)[4] studies.

The purpose of this preventive surgery is to reduce the long-term risk of stroke in asymptomatic patients and the risk of stroke recurrence in symptomatic patients. The risk of surgery-related morbidity must be lower than the expected benefits. For this reason, it is important to determine factors associated with morbidity.

Chronic renal insufficiency is one of the factors studied and has been the subject of a number of a publications with contradictory results.[5-13] These studies used different definitions of renal insufficiency (RI). Certain authors used plasma levels of creatinine to define groups of patients,[5,7,8,10,14] others considered that creatinine clearance gave a better assessment of renal function,[1] and others associated the two.[9] Furthermore, different levels were used to constitute the groups. On top of this, the method used to calculate creatinine clearance differed. In most publications, either the Cockcroft-Gault[9] or the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) method was used.[11] It is therefore difficult to compare the results of these studies and to determine the stage of renal insufficiency that may affect the results of carotid surgery.

Our objective was to analyze the influence of renal insufficiency on our results in carotid surgery and to determine which method gave the best correlation with postoperative complications.

METHODS

Study population. We prospectively gathered in a database all of the cases of patients operated on for carotid stenosis in our department from January 1, 2003 to December 31, 2008. The exclusion criteria were the absence of a plasma creatinine dosage on the eve of the operation and dialysis-dependent patients. There were no renal transplanted patients in the current series.

The following data were recorded: patients' characteristics, cardiovascular risk factors, associated comorbidities, neurovascular symptoms, surgical data, and postoperative events up to day 30 (stroke, death, and postoperative myocardial infarction [MI]). In comorbidities, peripheral artery disease (PAD) was defined as symptomatic patients (claudication, critical ischemia) or a history of lower limb surgery (bypass, angioplasty, percutaneous treatment).

From the Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire,[a] and the Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation,[b] Centre Hospitalier Universitaire Le Bocage.

Competition of interest: none.

Reprint requests: Dr Benjamin Kretz, Service de chirurgie cardio vasculaire CHU Le Bocage, BP 77908, 21034 Dijon, France (e-mail: benjamin.kretz@wanadoo.fr).

The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a competition of interest.

0741-5214/ $36.00

Copyright © 2010 by the Society for Vascular Surgery.

doi:10.1016/ j.jvs.2009.08.070

The carotid stenosis was defined as symptomatic if the patient had experienced a neurological ischemic event such as stroke, transient ischemic attack (TIA), or amaurosis fugax in the 6 months before the operation.

MI was defined as the presence of an abnormal electrocardiogram associated with chest pain and/or elevated levels of plasma troponin with a value above the 99th percentile of the upper reference limit.[15]

Carotid surgery was performed under locoregional anesthesia using superficial cervical plexus block, except in the case of patient refusal, or in the case of combined surgery (eg, carotid and heart surgery). During the operation, the cerebral status was monitored by surveillance of the motor function of the contralateral upper limb (grip-strength gauge in the contralateral hand or in both hands in cases of bilateral carotid stenosis ≥ 70%) and surveillance of vigilance at 10-minute intervals throughout the intervention and every 5 minutes while the carotid was clamped. In cases of intolerance to carotid clamping (loss of consciousness, agitation, impaired motor function in the upper limb[s]), a shunt was inserted. Under general anesthesia, a shunt was systematically inserted. Surgery consisted of open carotid endarterectomy followed by patch angioplasty (Dacron or vein) or by a carotid-to-carotid bypass in cases of high bifurcation. All of the patients were systematically on antiplatelets, were checked the day after surgery with an ultrasound examination, using both continuous wave Doppler and Duplex, and were usually discharged the same day.

Definitions of RI: We considered three methods to define RI. To differentiate the groups, we used the levels of creatinine and creatinine clearance reported in the National Kidney Foundation practice guidelines.[16]

- Preoperative level of plasma creatinine:

The patients were put into one of three groups: normal renal function (level of plasma creatinine ≤ 1.5 mg/dL), moderate RI (1.5 mg/dL < creatinine ≤ 3 mg/dL), and severe RI (creatinine > 3 mg/dL).

- Creatinine clearance calculated using the Cockcroft-Gault formula:[17]

Creatinine clearance reflects the glomerular filtration rate (GFR).

The formula used was:

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = [(140 - \text{age}) \times \text{weight} \times k]/(\text{creatinine in mg/dL} \times 72)$$

K = 1 in men and k = 0.85 in women.

- Creatinine clearance calculated using the MDRD formula[18]

The formula used to calculate the GFR was:

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 186.3 \times (\text{creatinine in mg/dL})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times k$$

k = 1 in men and k = 0.742 in women

For these two methods, patients were put into one of three groups: normal renal function (GFR > 60 mL/min), moderate RI (30 mL/min < creatinine ≤ 60 mL/min), or severe RI (creatinine ≤ 30 mL/min).

Judgment criteria. The endpoints were the incidence of neurological events, MI, and death up to day 30 or during hospitalization in case of prolonged hospital stay. Neurological events included strokes (neurological deficit with cerebral lesion on an emergency magnetic resonance imaging [MRI] or cerebral computed tomography [CT]-scan) or TIA (neurological deficit with no cerebral lesion, and resolved in 24h). Diagnoses were confirmed by a neurologist. The primary endpoint was the 30-day stroke and death rate defined by the incidence of non-fatal stroke and death at day 30.

Statistical analysis. The results are presented as means or medians when the distribution was not Gaussian, and quantitative data as means ± standard deviations [min max]. For each of the definitions of renal insufficiency, the three groups were compared in univariate analyses using the Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, and analysis of variance (ANOVA) for continuous variables. Comparisons were made with the control group "normal renal function". Results with P < .05 were considered significant.

RESULTS

Between January 1, 2003 and December 31, 2008, 971 endarterectomies were performed in 911 patients. Ten patients were excluded from the study because the preoperative level of plasma creatinine was missing. The study thus involved 961 endarterectomies carried out in 901 patients. The proportion of symptomatic stenosis was 25.9% (n = 249), among which there were 43.8% of stroke (n = 109), 38.6% of TIA (n = 96), and 17.7% of amaurosis fugax (n = 44). The operations were performed under locoregional anesthesia in 95.8% of cases (n = 920). In the current series, we performed two combined operations involving carotid and heart surgery (one for coronary artery bypass graft [CABG], one for aortic valve replacement). These two patients had moderate renal insufficiency (creatinine clearance: 55 mL/min and 37.9 mL/min) and recovery was uneventful.

At day 30, 13 patients (1.3%) had suffered from a postoperative neurological event (three TIA, 10 strokes). Six patients recovered completely (after repeat surgery for thrombosis in two cases). The neurological event was the cause of death in three patients. We counted these cases as a stroke and as a death. Four patients kept a minor upper limb deficit. Nine patients (0.9%) died at day 30. Three patients with renal insufficiency (moderate insufficiency according to creatinine level, but severe insufficiency according to creatinine clearances) died from postoperative stroke. Three patients (with normal renal function according to creatinine level, but one normal and two with moderate renal insufficiency according to creatinine levels) died from postoperative cardiogenic shock linked to MI. One patient treated with anticoagulation therapy for su-

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY
Volume 51, Number 1

Table I. Analysis according to level of plasma creatinine

	Renal function according to plasma creatinine (n = 961)			
	Normal renal function creatinine < 1.5 mg/dL No. (%)	Moderate renal insufficiency 1.5 mg/dL < creatinine < 3 mg/dL No. (%)	Severe renal insufficiency creatinine > 3 mg/dL No. (%)	P value
No. of patients	800 (83.2%)	149 (15.5%)	12 (1.2%)	
Cardiovascular risk factors				
Smoking	463 (57.9%)	81 (54.4%)	8 (66.7%)	.589
Hypertension	600 (75.0%)	126 (84.6%)	10 (83.3%)	.035
Dyslipidemia	478 (59.8%)	77 (51.7%)	9 (75.0%)	.095
Diabetes	223 (27.9%)	41 (27.5%)	5 (41.7%)	.567
BMI ≥ 30	158 (19.8%)	26 (17.4%)	3 (25.0%)	.718
Gender (male)	597 (74.6%)	125 (83.9%)	9 (75.0%)	.051
Age (mean)	71.7 years ± 9.3	76 years ± 7.7	75 years ± 6.0	<.001
Age ≥ 80 years old	170 (21.3%)	48 (32.2%)	2 (16.7%)	.012
Weight (mean)	75 kg ± 13.8	76 kg ± 13.4	78 kg ± 16.0	.520
Medical history				
COPD	25 (3.1%)	8 (5.4%)	0 (0.0%)	.310
Coronaropathy	278 (34.8%)	60 (4.3%)	7 (58.3%)	.115
PAD	181 (22.6%)	56 (37.6%)	5 (41.7%)	<.001
Controlateral occlusion	53 (6.6%)	11 (7.4%)	0 (0.0%)	.750
Symptomatic patients	215 (26.9%)	32 (21.5%)	2 (16.7%)	.294
Stroke	91 (11.4%)	17 (11.4%)	1 (8.3%)	
TIA	84 (1.5%)	11 (7.4%)	1 (8.3%)	
Amaurosis fugax	40 (5.0%)	4 (2.7%)	0 (.0%)	
Surgery				
Peroperative shunt	64 (8.0%)	14 (9.4%)	3 (25.0%)	.980
30-day morbi-mortality				
Neurological event	9 (1.1%)	4 (2.7%)	0 (.0%)	.293
Death	5 (0.6%)	3 (2.0%)	1 (8.3%)	.008
Myocardial infarction	5 (0.6%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	.612
Stroke and death	1.8%	2.7%	8.3%	.210

BMI, Body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischemic attack.
Stroke and death rate: Non-fatal neurological events (TIA or stroke) and death rate.

praventricular dysrhythmia died from cerebral hemorrhage after a fall the evening following the intervention. One patient with severe renal insufficiency died at day 13 from E. coli septicemia originating in the digestive tract. Finally, one patient treated with anticoagulants died 72 hours after the intervention from suffocating hematoma. Seven patients (0.7%) suffered MI. The 30-day stroke and death rate was 2%.

Study of renal function according to plasma creatinine. The characteristics of the three groups of patients are presented in Table I. Eight hundred patients (83%) had normal preoperative renal function; 149 patients had moderate RI (16%), while 12 patients (1%) had severe RI.

Patients in the moderate and severe RI groups were older than those in the control group, and PAD was more frequent in the severe RI group (P < .001).

The incidence of postoperative neurological events was 1.1% in the control group (n = 9), 2.7% in the moderate RI group (n = 4), and 0% in the severe RI group (P = .29). The incidence of postoperative death was 0.6% in the control group (n = 5), 2% in the moderate RI group (n = 3), and 8.3% (n = 1) in the severe RI group (P = .01). The incidence of postoperative MI was 0.6% in the control group (n = 5), 1.3% in the moderate RI group (n = 2), and 0% in the severe RI group (P = .61).

The stroke and death rate was 1.8% in the control group, 2.7% in the moderate RI group, and 8.3% in the severe RI group (P = .21).

Study of renal function using creatinine clearance calculated according to the Cockcroft-Gault formula. The characteristics of the three groups of patients are shown in Table II. Normal preoperative renal function was found in 480 patients (50%), moderate RI was found in 414 patients (43%), and severe RI in 67 patients (7%).

Smoking was less frequent in the moderate RI (46.9%) and severe RI (43.3%) groups than in the control group (68.5%) (P < .001). In parallel, the moderate RI and severe RI groups contained a lower proportion of diabetics (P < .01) and obese patients (P < .001) than did the control group. The use of shunts was greater in the moderate RI (10%) and severe RI (16%) groups than in the control group (6%) (P < .01)

The incidence of postoperative neurological events was 1.3% in the control group (n = 6), 0.7% in the moderate RI group (n = 3), and 6% in the severe RI group (n = 4) (P < .01). The incidence of postoperative death was 0.4% in the control group (n = 2), 0.7% in the moderate RI group (n = 3), and 6% (n = 4) in the severe RI group (P < .001). The incidence of MI was 0.6% in the control group (n = 3), 0.7% in the moderate RI group (n = 3), and 1.5% in the severe RI group (n = 1) (P = .74).

Table II. Analysis according to creatinine clearance calculated using the Cockcroft-Gault formula

	Renal function according to creatinine clearance using the Cockcroft formula			
	Normal renal function GFR □ 60 mL/min No. (%)	Moderate renal insufficiency 60 mL/min Ↄ GFR □ 30 mL/min No. (%)	Severe renal insufficiency GFR Ↄ 30 mL/min No. (%)	P value
No. of patients	480 (49.9%)	414 (43.1%)	67 (7.0%)	
Cardiovascular risk factors				
Smoking	329 (68.5%)	194 (46.9%)	29 (43.3%)	Ↄ.001
Hypertension	346 (72.1%)	334 (80.7%)	56 (83.6%)	Ↄ.001
Dyslipidemia	297 (61.9%)	236 (57.0%)	31 (46.3%)	.034
Diabetes	158 (32.9%)	94 (22.7%)	17 (25.4%)	Ↄ.001
BMI Ↄ 30	134 (27.9%)	47 (11.4%)	6 (9.0%)	Ↄ.001
Gender (male)	414 (86.3%)	280 (67.6%)	37 (55.2%)	Ↄ.001
Age (mean)	67.5 years ↑ 8.6	76.9 years ↑ 6.7	79.8 years ↑ 7.6	Ↄ.001
Age Ↄ 80 years old	30 (6.3%)	155 (37.4%)	35 (52.2%)	Ↄ.001
Weight (mean)	80.7 kg ↑ 13.0	70.6 kg ↑ 12.0	65.0 kg ↑ 13.6	Ↄ.001
Medical history				
COPD	13 (2.7%)	17 (4.1%)	3 (4.5%)	.460
Coronaropathy	165 (34.4%)	151 (36.5%)	29 (43.3%)	.340
PAD	119 (24.8%)	98 (23.7%)	25 (37.3%)	.056
Controlateral occlusion	28 (5.8%)	31 (7.5%)	5 (7.5%)	.740
Symptomatic patients	136 (28.3%)	94 (22.7%)	19 (28.4%)	.143
Stroke	57 (11.9%)	42 (10.1%)	10 (14.9%)	
TIA	49 (10.2%)	39 (9.4%)	8 (11.9%)	
Amaurosis fugax	30 (6.3%)	13 (3.1%)	1 (1.5%)	
Surgery				
Peroperative shunt	28 (5.8%)	42 (10.1%)	11 (16.4%)	Ↄ.001
30-day morbi-mortality				
Neurological event	6 (1.3%)	3 (0.7%)	4 (6.0%)	Ↄ.001
Death	2 (0.4%)	3 (0.7%)	4 (6.0%)	Ↄ.001
Myocardial infarction	3 (0.6%)	3 (0.7%)	1 (1.5%)	.740
Stroke and death	1.7%	1.4%	7.5%	.004

BMI, Body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischemic attack.
Stroke and death rate: Non-fatal neurological events (TIA or stroke) and death rate.

The stroke and death rate was 1.7% in the control group, 1.4% in the moderate RI group, and 7.5% in the severe RI group (P ϭ .004).

Study of renal function according to creatinine clearance calculated using the MDRD formula. The characteristics of the three groups of patients are presented in Table III. Normal preoperative renal function was found in 574 patients (60%), moderate RI in 347 patients (36%), and severe RI in 40 patients (4%).

The moderate RI and severe RI groups comprised a lower proportion of smokers (P Ↄ .001) but more hypertensive patients (P Ↄ .001) than in the control group. Coronary artery disease or PAD was more frequent in the severe RI group (57.5% and 45%, respectively) than in the other groups (P Ↄ .01).

Shunts were used more frequently in the severe RI group (25%) than in the moderate RI (8%) and control (7%) groups (P Ↄ .01).

The incidence of postoperative neurological events was 1% in the control group (n ϭ 6), 0.9% in the moderate RI group (n ϭ 3), and 10% in the severe RI group (n ϭ 4) (P Ↄ .001). The incidence of postoperative death was 0.3% in the control group (n ϭ 2), 0.9% in the moderate RI group (n ϭ 3), and 10% (n ϭ 4) in the severe RI group (P Ↄ .001). The incidence of MI was 0.5% in the control group (n ϭ 3), 1.2% in the moderate RI group (n ϭ 4), and 0% in the severe RI group (P ϭ .48).

The stroke and death rate was 1.4% in the control group, 1.7% in the moderate RI group, and 12.5% in the severe RI group (P Ↄ .001).

Fig 1 compares the stroke and death rate in the different groups according to the classification used. For patients with normal renal function, whatever the classification used, the incidence is around 1.7%. For all of the classifications, the stroke and death rate increases with the severity of the renal function impairment but to different degrees. The stroke and death rate in patients with severe RI according to the MDRD classification is 12.5%, whereas it is 7.5% if the Cockcroft classification is used and 8.3% if creatininemia is the yardstick.

One subgroup study was carried out. Within the severe RI groups according to Cockcroft and MDRD, we analyzed the impact of preoperative neurovascular symptoms on the incidence of death and neurological events (Table IV). In these two groups, symptomatic patients were more likely to die after the operation (P Ↄ .01). Symptomatic patients with severe renal insufficiency according to the MDRD classification were more likely to suffer from postoperative stroke than were asymptomatic patients (30% vs. 3.3%; P ϭ .04). Among asymptomatic patients with severe renal insuffi-

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY
Volume 51, Number 1

Table III. Analysis according to creatinine clearance calculated using the MDRD formula

	Renal function according to creatinine clearance using the MDRD formula			
	Normal renal function GFR □ 60 mL/min No. (%)	Moderate renal insufficiency 60 mL/min Ↄ GFR □ 30 mL/min No. (%)	Severe renal insufficiency GFR Ↄ 30 mL/min No. (%)	P value
No. of patients	574 (59.7%)	347 (36.1%)	40 (4.2%)	
Cardiovascular risk factors				
Smoking	360 (62.7%)	172 (49.6%)	20 (50.0%)	Ↄ.001
Hypertension	402 (70.0%)	299 (86.2%)	35 (87.5%)	Ↄ.001
Dyslipidemia	344 (59.9%)	200 (57.6%)	20 (50.0%)	.411
Diabetes	166 (28.9%)	90 (25.9%)	13 (32.5%)	.501
BMI C 30	116 (20.2%)	63 (18.2%)	8 (20.0%)	.742
Gender (male)	472 (82.2%)	236 (68.0%)	23 (57.5%)	Ↄ.001
Age (mean)	70.1 years↑ 9.5	75.9 years↑ 7.4	76.7 years↑ 7.2	Ↄ.001
Age C 80 years old	95 (16.6%)	112 (32.3%)	13 (32.5%)	Ↄ.001
Weight (mean)	76 kg↑ 13.8	74.4 kg↑ 13.6	72.6 kg↑ 14.1	.109
Medical history				
COPD	19 (3.3%)	13 (3.7%)	1 (2.5%)	.892
Coronaropathy	200 (34.8%)	122 (35.2%)	23 (57.5%)	.014
PAD	128 (22.3%)	96 (27.7%)	18 (45.0%)	Ↄ.001
Controlateral occlusion	37 (6.4%)	25 (7.2%)	2 (5.0%)	.521
Symptomatic patients	158 (27.5%)	81 (23.3%)	10 (25.0%)	.370
Stroke	66 (11.5%)	36 (10.4%)	7 (17.5%)	
TIA 64	(11.1%)	29 (8.4%)	3 (7.5%)	
Amaurosis fugax	28 (4.9%)	16 (4.6%)	0 (0.0%)	
Surgery				
Peroperative shunt	42 (7.3%)	29 (8.4%)	10 (25.0%)	Ↄ.001
30-day morbi-mortality				
Neurological event	6 (1.0%)	3 (0.9%)	4 (10.0%)	Ↄ.001
Death	2 (0.3%)	3 (0.9%)	4 (10.0%)	Ↄ.001
Myocardial infarction	3 (0.5%)	4 (1.2%)	0 (0.0%)	.483
Stroke and death	1.4%	1.7%	12.5%	Ↄ.001

BMI, Body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MDRD, modification of Diet in Renal Disease; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischemic attack.
Stroke and death rate: Non-fatal neurological events (TIA or stroke) and death rate.

Fig 1. Thirty-day non fatal stroke and death rate according to renal function and definition used. NS, Non-significant.

ciency, whatever the classification used, postoperative death was 0%, and the incidence of postoperative stroke was 2.1% (Cockcroft) and 3.3% (MDRD). For all asymptomatic RI patients taken together, the stroke and death rate was 2.1% and 3.3% according to the Cockcroft and MDRD classification, respectively. The stroke and death rate in symptomatic severe RI patients was significantly higher: 21.1% for the Cockcroft classification (P ϭ .02) and 40% for the MDRD classification (P ϭ .01).

DISCUSSION

In the light of these results, it appears that renal insufficiency has an impact on the results of carotid surgery. The incidence of postoperative complications correlates with the severity of the renal insufficiency. By analyzing the incidence of complications according to renal function assessed using three different classification methods, we were able to show the impact of RI depending on the classification method used. RI assessed using MDRD creatinine clearance gives the highest incidence of complications and probably provides the best indication of the gravity of this disease. It also appears that the presence of preoperative neurovascular symptoms in these patients must be taken into account when deciding whether surgery is indicated. Therefore, although it is appropriate to consider carotid surgery in asymptomatic RI patients, whatever the severity of RI, the operation may be inappropriate in patients with severe RI and symptoms of neurovascular disease. Indeed, the incidence of complications in this group of patients is far higher than the maximum recommended in the literature,[2-4,19,20] and the expected benefits of the operation are outweighed by the severe morbidity.

Several studies have tried to define the relationship between RI and the complications of carotid surgery.

Table IV. Impact of preoperative neurological symptoms in patients with severe RI

	Severe RI according to Cockcroft			Severe RI according to MDRD		
	N = 67			N = 40		
Stroke/ death rate	7.5%			12.5%		
	Asymptomatic	Symptomatic	P value	Asymptomatic	Symptomatic	P value
No. of patients	48 (71.6%)	19 (28.4%)		30 (75.0%)	10 (25.0%)	
30-day morbi-mortality						
Neurological event	1 (2.1%)	3 (15.8%)	.075	1 (3.3%)	3 (30.0%)	.041
Death	0 (0.0%)	4 (21.1%)	.005	0 (0.0%)	4 (40.0%)	.002
Stroke/ death rate	2.1%	21.1%	.021	3.3%	40%	.012

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; RI, renal insufficiency.

Rigdon et al[5] analyzed the interest of assessing risk using plasma creatinine for 285 interventions in 237 patients. For the combined endpoint of postoperative stroke and death, they found an incidence of 43% in the severe RI group (n = 7, creatinine < 2.9 mg/ dL) compared with 7% in the control group (n = 264, creatinine > 1.5 mg/ dL) (P > .001).

In 497 patients separated according to the level of creatininemia > 1.8 mg/ dL (n = 448) or < 1.8 mg/ dL (n = 49), Ayerdi et al[14] reported an incidence of MI of 5.4% and 28.6%, an incidence of postoperative stroke of 2.7% and 2.0%, and mortality of 0.9% and 8.2%, respectively, thus confirming the negative impact of RI on the results of carotid surgery.

Reil et al[7] reviewed 370 endarterectomies with regard to RI defined by creatinine < 1.5 mg/ dL and found no difference between the groups for postoperative stroke and death.

Reed et al[21] reported 1370 endarterectomies and analyzed different suspected risk factors including RI. There was no difference between the RI group defined by creatinine < 2 mg/ dL and the control group with regard to postoperative stroke and death.

Ascher et al[8] analyzed 675 interventions in 609 patients, 166 patients with RI (creatinine < 1.5 mg/ dL), and 443 control patients. There was no difference between the groups for postoperative strokes (1.2% in the RI group vs 0.5% in the control group). Mortality, however, was 3% in the RI group and 0% in the control group (P > .002). Subgroup analysis of patients with renal insufficiency showed a mortality of 0.7% in patients with moderate RI (creatinine > 2.9 mg/ dL) and 17% in cases of severe RI (creatinine < 3 mg/ dL) (P > .001). In patients with creatinine < 3 mg/ dL, mortality in symptomatic patients was greater than that in asymptomatic patients, but the difference was not significant (28% vs 13%, P = .6). The authors recommended not proposing carotid surgery to patients with severe RI.

Tarakji et al[10] reviewed 1351 interventions, separating patients with renal insufficiency into two groups: moderate RI and severe RI (creatinine thresholds: 1.5 mg/ dL and 3 mg/ dL, respectively). The incidence of a combined endpoint postoperative stroke and death was 9% for all RI together (n = 143) (7.3% in moderate RI, 19% in severe RI) and 2.6% in the control group (n = 150) (P > .05).

Debing et al[9] analyzed the impact of renal function for 1011 endarterectomies in 857 patients classified into RI patients (n = 102, creatinine > 1.5 mg/ dL and creatinine clearance < 30 mL/ min) and a control group (n = 909). The incidence of postoperative death was higher in the RI group than in the control group (3.9% vs 1%, P = .013).

The largest study was that done by Sidawy et al,[11] who used the Veterans Affairs Medical Center database to analyze the results of 20,899 carotid endarterectomies. Renal function was assessed using creatinine clearance calculated using the MDRD formula, and patients were separated into moderate RI (n = 6423, GFR 30 mL/ min/ 1.73 m^2–59 mL/ min/ 1.73 m^2) and severe RI (n = 511, GFR > 30 mL/ min/ 1.73 m^2). The two groups were matched for neurovascular symptomatology, but symptomatic patients were defined as those who had had preoperative stroke or TIA, whatever the time between the symptom and the operation. There was a significant difference between the groups for postoperative stroke (control 1.7%, moderate RI 1.9%, severe RI 2.7%). The incidence of heart complications (MI or cardiac arrest) was highest in the moderate RI group (P > .001). This was found in our study, but the relationship was not significant. Severe RI patients presented higher mortality rates (3% vs control 1%, P > .001).

Our results are in keeping with the above, and we also showed that RI, especially when creatinine clearance calculated by the Cockcroft or MDRD formula was below 30 mL/ min/ 1.73 m^2, was an independent risk factor for postoperative complications.

The negative impact of RI has also been highlighted in other types of surgery, especially heart[22,23] and subrenal aortic surgery for which it has been shown that creatinine clearance was a stronger predictor of complications than was plasma creatinine alone[24] and for lower extremity bypass surgery.[25]

Several factors may explain the higher incidence of postoperative complications in patients with renal insufficiency. Cardiovascular disease is the principal cause of death in patients on dialysis.[26] There is a relationship between RI and heart failure, called the cardio-renal syndrome, which is

responsible for excess morbidity.[27] In a population of English men with moderate renal insufficiency, there was an excess risk of stroke of 60% and a correlation between the incidence of MI, stroke, and death caused by cardiovascular disease that was proportional to the level of plasma creatinine.[28]

The terms calciphylaxis or calcifying uremic arteriolopathy were proposed to describe more precisely a rapidly progressive form of calcification of the tunica media in patients with renal insufficiency.[29] The negative impact of RI on the results of carotid surgery probably stems from diffuse microangiopathic lesions caused by RI, which lead to postoperative MI, or the failure of limb revascularization in PAD.[30]

In this study, we have shown that analysis of the results following carotid surgery may vary depending on the method used to assess renal function. Our objective was not to determine what value best reflects true renal function but rather what value is the best predictor of postoperative complications. It appears that plasma creatinine is not only a poor predictor of renal function,[11] as it depends on a number of factors (age, gender, race, method of measurement), but it is above all a poor predictor of postoperative complications.

The results reported in Table IV concerning severe RI patients raised several questions: the postoperative complication rate is tremendously high in the symptomatic group and surprisingly low in the asymptomatic group. Two criticisms can be stated here. First, none of the groups had a "medical-alone" control group to be compared with (ie, what is the risk of stroke in symptomatic as well as asymptomatic patients with severe carotid stenosis and severe RI who are not operated on?). So, is difficult to draw any conclusions about the indications for surgery in these specific cases. Second, the small number of patients in each group is a source of error. The only published data concerning a large number of patients came from the VA study and showed that a history of stroke or TIA before CEA was an independent predictor of increased neurologic events and death. The subgroup "symptomatic stenosis and severe RI" was not specifically studied in the VA series. Therefore, the data shown in Table IV need to be confirmed in a larger group of patients, which may address the question as to whether or not this high-risk subgroup would benefit from surgery. Subsequently, carotid artery stenting could be tested as an alternative to surgery in this population.

CONCLUSION

We have shown that RI defined by creatinine clearance calculated according to the MDRD formula correlates most strongly with the risk of postoperative complications following carotid surgery. Patients with symptomatic carotid stenosis and severe RI present a very high risk of postoperative complications, and the interest of preventive carotid surgery in this group of patients needs to be considered very carefully.

The authors would like to thank Mr. Ph Bastable, from the Department of Clinical Research, (Département de Recherche Clinique et d'Inovation), for English language revision.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BK, ES
Analysis and interpretation: BK, NA
Data collection: BK
Writing the article: BK
Critical revision of the article: ES, RB
Final approval of the article: BK, ES, NA, RB
Statistical analysis: AB
Obtained funding: N/A
Overall responsibility: ES

REFERENCES

1. 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;367:1747-57.
2. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. J Neurosurg 1995;83:778-82.
3. Warlow CP. Symptomatic patients: the European Carotid Surgery Trial (ECST). J Mal Vasc 1993;18:198-201.
4. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 1994;25:2523-4.
5. Rigdon EE, Monajjem N, Rhodes RS. Is carotid endarterectomy justified in patients with severe chronic renal insufficiency? Ann Vasc Surg 1997;11:115-9.
6. Sternbergh WC 3rd, Garrard CL, Gonze MD, Manord JD, Bowen JC, Money SR. Carotid endarterectomy in patients with significant renal dysfunction. J Vasc Surg 1999;29:672-7.
7. Reil T, Shekherdimian S, Golchet P, Moore W. The safety of carotid endarterectomy in patients with preoperative renal dysfunction. Ann Vasc Surg 2002;16:176-80.
8. Ascher E, Marks NA, Schutzer RW, Hingorani AP. Carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency: a recent series of 184 cases. J Vasc Surg 2005;41:24-9.
9. Debing E, Van den Brande P. Chronic renal insufficiency and risk of early mortality in patients undergoing carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg 2006;20:609-13.
10. Tarakji A, McConaughy A, Nicholas GG. The risk of carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. Curr Surg 2006;63:326-9.
11. Sidawy AN, Aidinian G, Johnson ON 3rd, White PW, DeZee KJ, Henderson WG. Effect of chronic renal insufficiency on outcomes of carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2008;48:1423-30.
12. Amin A, Golarz S, Scanlan B, Hashemi H, Mukherjee D. Patients requiring dialysis are not at risk of greater complication after carotid endarterectomy. Vascular 2008;16:167-70.
13. Hamdan AD, Pomposelli FB Jr, Gibbons GW, Campbell DR, LoGerfo FW. Renal insufficiency and altered postoperative risk in carotid endarterectomy. J Vasc Surg 1999;29:1006-11.
14. Ayerdi J, Sampson LN, Deshmukh N, Farid A, Gupta SK. Carotid endarterectomy in patients with renal insufficiency: should selection criteria be different in patients with renal insufficiency? Vasc Surg 2001;35:429-35.
15. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2007;50:2173-95.
16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47.

17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461-70.
19. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). Int Angiol 1995;14:18-20.
20. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 2004;363:915-24.
21. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, et al. Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. J Vasc Surg 2003;37:1191-9.
22. Chirumamilla AP, Wilson MF, Wilding GE, Chandrasekhar R, Ashraf H. Outcome of renal insufficiency patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Cardiology 2008;111:23-9.
23. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. Am Heart J 2004;148:430-8.
24. Powell RJ, Roddy SP, Meier GH, Gusberg RJ, Conte MS, Sumpio BE. Effect of renal insufficiency on outcome following infrarenal aortic surgery. Am J Surg 1997;174:126-30.
25. Owens CD, Ho KJ, Kim S, Schanzer A, Lin J, Matros E, et al. Refinement of survival prediction in patients undergoing lower extremity bypass surgery: stratification by chronic kidney disease classification. J Vasc Surg 2007;45:944-52.
26. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32(5 Suppl 3): S112-9.
27. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. Am J Med 2006;119(12 Suppl 1):S17-25.
28. Mann JF. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. Presse Med 2005;34: 1303-8.
29. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. Am J Kidney Dis 1998;32:384-91.
30. O'Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, Bacchetti P, Rodriguez RA, Daley J, et al. Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: data from the Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program. J Am Soc Nephrol 2003;14:1287-95.

Submitted Jun 25, 2009; accepted Aug 21, 2009.

REQUEST FOR SUBMISSION OF SURGICAL ETHICS CHALLENGES ARTICLES

The Editors invite submission of original articles for the Surgical Ethics Challenges section, following the general format established by Dr. James Jones in 2001. Readers have benefitted greatly from Dr. Jones' monthly ethics contributions for more than 6 years. In order to encourage contributions, Dr. Jones will assist in editing them and will submit his own articles every other month, to provide opportunity for others. Please submit articles under the heading of "Ethics" using Editorial Manager, and follow the format established in previous issues.

3) Discussion

Au vu de ces résultats, il apparait que l'insuffisance rénale (IR) a une influence sur les résultats de la chirurgie carotidienne, avec des taux de complications post-opératoires corrélés au degré de l'insuffisance rénale. L'analyse selon plusieurs méthodes de classification de la fonction rénale nous a permis de montrer que l'influence de l'IR était différente d'une méthode à l'autre. L'IR mesurée par la clearance de la créatinine MDRD donne les taux de complications les plus élevés et probablement, le meilleur reflet de la gravité de cette pathologie. Mais il semble également que la symptomatologie neuro-vasculaire préopératoire chez ces patients est déterminante dans l'indication opératoire. Ainsi, s'il est licite de proposer une chirurgie carotidienne chez les insuffisants rénaux asymptomatiques, quel que soit le degré de l'IR, on peut s'interroger sur l'intérêt de cette chirurgie préventive chez les insuffisants rénaux sévères symptomatiques. En effet les taux de complications dans notre série de sous groupe de patients sont bien au delà des taux maximum recommandés par la littérature [72, 73, 78, 79, 86] et le bénéfice escompté de l'intervention est entaché par cette morbidité lourde.

L'influence néfaste de l'IR a aussi été soulignée pour d'autres types de chirurgie, notamment cardiaque[130, 131] , et aortique sous rénale, pour laquelle il a été montré que la clearance de la créatinine était plus prédictive de complications que la valeur de la créatinine plasmatique seule.[132]

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer les taux plus élevés de complications post-opératoires chez les patients insuffisants rénaux. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez les patients hémodialysés.[133] Il existe notamment une association IR et insuffisance cardiaque, appelée syndrome cardio-rénal, responsable d'une sur-morbidité.[134] Il a été montré, dans une population anglaise d'hommes insuffisants rénaux

modérés, un sur risque d'AVC de 60%, et une corrélation entre l'incidence de décès de cause cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde, et d'AVC, proportionnelle à la valeur de la créatinine plasmatique.[135]

Du point de vue histologique, il existe deux types de calcifications vasculaires. La maladie athéromateuse classique touche les vaisseaux de gros calibre et les artères coronaires. Elle est associée à une hyperplasie intimale et à la présence de macrophages à inclusions lipidiques. Les calcifications surviennent plus tardivement. Un autre type de calcifications appelé calcifications de Mönkeberg a été décrit depuis longtemps. Elles sont localisées dans la média des artères, particulièrement dans les vaisseaux distaux chez les patients diabétiques ou insuffisant rénaux. [136] Le terme d'artériolopathie urémique calcifiante ou calciphylaxie a été proposé pour décrire avec plus de précision une forme rapidement progressive de calcification de la média chez les patients insuffisant rénaux.[137] L'explication des effets néfastes de l'IR sur les résultats chirurgicaux, tient probablement aux lésions diffuses de micro angiopathie induites par l'IR, à l'origine d'infarctus du myocarde post-opératoires, ou d'échec de revascularisation de membres dans l'AOMI.[138]

Nous avons montré qu'en fonction de la méthode d'analyse de la fonction rénale, les résultats pouvaient varier. Notre objectif n'était pas de déterminer quelle valeur est le meilleur reflet de la fonction rénale vraie, mais plutôt quelle valeur est la plus prédictive de complications post-opératoires. Si il semble que la valeur de la créatinine est un mauvais reflet de la fonction rénale[126], dépendant de nombreux facteurs (âge, sexe, race, méthode de mesure), c'est surtout un mauvais prédicteur de complications post-opératoire.

Sur la totalité de notre série (n=1500), cette sur-morbi-mortalité chez les patients insuffisants rénaux se confirme. 102 patients présentaient une insuffisance rénale sévère (Clairance<15 ml/min), soit 6,8%. Six patients ont présenté un AVC dans les 30 jours suivant l'intervention (5,9%),dont 3 fatal. Quatre patients sont décédés dans les 30 jours post opératoire. (3,9%). Sur

ces 102 patients, 32 étaient considérés comme symptomatiques, avec un taux de décès à 30 jours de 12,5% (n=4) et d'AVC à 30 jours de 5,9% (n=2).

Depuis la publication de nos résultats, d'autres équipes ont continué à travailler sur l'influence de la fonction rénale sur les résultats de la chirurgie carotidienne.[126, 139-143] Les résultats de ces travaux vont dans le même sens que nos conclusions, à savoir, que l'insuffisance rénale sévère est un facteur de surmorbi-mortalité après chirurgie carotidienne, et que l'évaluation de la fonction rénale par la clairance MDRD semble être le meilleur reflet de cet impact.

Nous avons montré que l'IR définie par la clearance de la créatinine calculée selon la formule MDRD est la mieux corrélée aux complications post opératoires après chirurgie carotidienne. Les patients porteurs d'une sténose carotidienne symptomatique et d'une IR sévère présentent un risque très élevé de complications post opératoires, et l'intérêt d'une chirurgie carotidienne préventive dans ce groupe de patient est discutable.

C. Influence du statut de la carotide controlatérale sur les résultats de la chirurgie carotidienne

1) Introduction

Le concept de patients dits à « haut risque chirurgical », représente de 20 à 30% des patients selon les séries et selon les définitions. [94, 95] Les essais ACAS [144] et NASCET [145]ont retrouvé un taux plus élevé de complications post-opératoires chez les patients porteurs d'une occlusion controlatérale, chez qui la suppléance vasculaire cérébrale est moins bonne et rend le clampage carotidien plus délicat. Ces patients ont été classés de façon intuitive dans ce groupe dit à « haut-risque ».

L'occlusion controlatérale a alors fait partie des critères d'inclusion de grandes études sur les patients à haut risque [95, 98, 119, 146] Sur ces arguments, il a été proposé de traiter ces patients par angioplastie et stenting. [96, 97] Mais d'autres études ont en revanche contredit cette théorie en affichant des taux de complications similaires à la chirurgie carotidienne standard.[147-154]

Nous avons choisi d'étudier, au sein de notre établissement, l'influence du statut de la carotide controlatérale sur les taux de complication post-opératoire. Nous avons choisi de différencier trois statuts de la carotide controlatérale comparés à un groupe témoin : occlusion carotidienne controlatérale, sténose carotidienne controlatérale ou antécédent de chirurgie carotidienne controlatérale avec un bon résultat hémodynamique.

2) Article (Ann VascSurg. 2012 Aug;26(6):766-74)

ELSEVIER

Influence of the Contralateral Carotid Artery on Carotid Surgery Outcome

Benjamin Kretz,[1] Nicolas Abello,[2] Karine Astruc,[3,4] Beatrice Terriat,[5] Claire Favier,[1] Olivier Bouchot,[1] Roger Brenot,[1] and Eric Steinmetz,[1] Dijon, France

Background: Any obstacle in the contralateral artery has long been considered a high risk for carotid surgery. Here, we report the results of a monocentric, continuous, consecutive, prospective series and present a review of the literature.
Methods: All carotid endarterectomies performed under locoregional anesthesia in our department between 2003 and 2010 were recorded in a prospective database (n ¼ 1,212). Different statuses of the contralateral carotid arteryd occlusion (group O, n ¼ 81) and stenosis of > 60% (group S, n ¼ 173)d were compared with a control group (group C, n ¼ 958). A shunt was used in cases of clinical intolerance to clamping. The assessment criteria concerned the need for a shunt and the combined 30-day nonfatal stroke and death rate. A stepwise logistic regression was performed.
Results: Overall, a shunt was necessary in 7.3% of cases. The proportion was greater in group O (25.9%, P < 0.001). Severe renal insufficiency (odds ratio [OR] ¼ 1.94) and contralateral carotid occlusion (OR ¼ 5.53) were the sole factors predicting the need for shunting. The overall 30-day nonfatal stroke and death rate was 2.5%, with no difference between groups (P ¼ 0.738), and severe renal insufficiency was the single predictor of a poor outcome (OR ¼ 3.11; 95% confidence interval: 1.21e 7.97; P ¼ 0.18).
Conclusion: In this series, and in a large review of literature, occlusion of the contralateral internal carotid artery increased the incidence of intolerance to clamping and thus the use of shunts but did not worsen postoperative morbidity and mortality. The presence of a stenosed contralateral carotid was not predictive of postoperative events. In our experience, the status of the contralateral carotid artery cannot be considered a high risk for carotid surgery.

INTRODUCTION

Stroke is the third leading cause of death and the main cause of disability in industrialized countries,[1] and is caused by a stenosing atheromatous lesion in the carotid artery in 15% to 20% of cases.[2] The treatment of choice for high-grade stenosing lesions is surgery associated with the best medical treatment.

The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)[3] and European Carotid Surgery Trial[4] studies showed a clear benefit of surgery for symptomatic carotid stenosis with occlusion of 70% or more. For asymptomatic carotid artery stenosis, surgery was shown to be beneficial for stenosis of > 60% in the Carotid Artery Surgery Asymptomatic Narrowing Operation Versus Aspirin Trial,[5] Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial,[6,7] Veterans Administration Asymptomatic Stenosis Study,[8] Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS),[9] and Asymptomatic Carotid Surgery Trial.[10] However, carotid endarterectomy (CEA) carries a surgical risk that varies from team to team and according to subgroups of

[1]Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, CHU Le Bocage, Dijon, France.
[2]Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU Le Bocage, Dijon, France.
[3]Service d'Epidémiologie et Hygiène Hospitalières, CHU, Dijon, France.
[4]Unité de Recherche RESAM (RESeau d'Aide Méthodologique), CHU, Dijon, France.
[5]Service d'Angiologie, CHU Le Bocage, Dijon, France.
Correspondence to: Benjamin Kretz, MD, Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Hôpital du Bocage, 2bd du Marechal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon, France; E-mail: benjamin.kretz@wanadoo.fr

Ann Vasc Surg 2012; 26: 766–774
DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.009
© Annals of Vascular Surgery Inc.
Published online: June 20, 2012

patients. For surgery to be effective, the 30-day stroke and death rate should be < 3% for asymptomatic patients and < 6% for symptomatic patients, according to expert committees.[2]

To optimize the management of carotid stenosis, specific subgroups with higher perioperative morbidity are being sought. Such high-risk subgroups may account for 20% to 30% of all patients, depending on the series and on the definitions.[11,12]

The ACAS[13] and NASCET[14] trials reported a higher incidence of postoperative complications in patients with an occluded contralateral carotid artery. These patients were then after intuitively considered ''high risk''. In light of these arguments, it has even been suggested to treat them endovascularly.[15,16] Other studies, however, reported incidences of complications similar to those encountered in standard carotid surgery.[17e 24]

The potential adverse impact of stenosis of the contralateral carotid artery on surgery outcomes has not yet been clearly analyzed. Herein, we analyzed outcomes in patients with different statuses of the contralateral carotid artery and compared them with a control group, in terms of the need for shunting and postoperative complications.

PATIENTS AND METHODS

Patients

All of the 1,258 CEAs carried out in 1,164 patients in our department between January 1, 2003 and December 31, 2010 were recorded in a prospective database. Only CEAs performed under locoregional anesthesia (LRA), which is our standard, were considered (n ¼ 1,212; 1,134 patients). Those treated under general anesthesia (GA) because of either patient choice or combined carotid and heart surgery were excluded from the study (n ¼ 46).

Patients' characteristics (age, sex, weight), cardiovascular risk factors, clinical data (neurovascular symptoms and medical comorbidities), and preoperative imaging data (duplex scan, cerebral imaging) were recorded prospectively. Patients were classified as symptomatic if they had presented within the 6 months preceding the intervention, a stroke (neurological deficit with cerebral lesion, diagnosed on an emergency magnetic resonance imaging or computed tomographic [CT] scan), a transient ischemic attack (TIA: neurological deficit with no cerebral lesion, and resolved in 24 hours), or amaurosis fugax. The medical comorbidities recorded were chronic obstructive pulmonary disease, age of > 80 years, supraventricular rhythm disturbances (fibrillation or flutter), coronary artery disease (treated, or not, with medical treatment, angioplasty, and/or surgery), peripheral occlusive artery disease (defined as symptomatic patients or a history of lower-limb surgery), and preoperative severe chronic renal insufficiency (defined as creatinine clearance < 30 mL/min/1.73 m^2, calculated with the Cockcrofte Gault formula).[25]

A preoperative duplex scan was performed in all patients to establish the diagnosis of ipsilateral carotid artery stenosis, to measure the degree of stenosis, and to analyze the contralateral carotid artery and vertebral arteries.

Patients were divided into three groups according to the status of the contralateral carotid artery:

- Group O: Occlusion of the contralateral carotid; 81 CEAs (6.7%).
- Group S: Significant stenosis of > 60% of the contralateral carotid; 173 CEAs (14.3%). Stenoses were measured on the preoperative duplex scan, according to the NASCET method. The mean degree of stenosis of the contralateral carotid was 70 ± 7% (65e 95%).
- Group C: Control group with a patent contralateral carotid artery, or mild stenosis; 958 CEAs (60.8%)

Surgical Procedure

CEAs were carried out under LRA using superficial cervical block. During the operation, the cerebral status was monitored by surveillance of motor function in the upper limb contralateral to the intervention artery (grip strength gauge in the contralateral hand, or in both hands in cases of bilateral carotid stenosis of > 70%) and surveillance of vigilance at 10-minute intervals throughout the intervention, and every 5 minutes while the carotid was clamped.

Intolerance to clamping was defined as loss of consciousness, onset of agitation, and/or motor deficit in the monitored upper limb(s), linked to hypoperfusion of the brain and that persisted after adjustment of arterial pressure, occurring within the first minutes after carotid clamping. In cases of intolerance persisting after correction of arterial pressure, a DeBakey shunt was set up.

Surgery was systematically performed under antiplatelet therapy and consisted of open CEA followed by patch angioplasty (Dacron or vein), or by a carotid to carotid bypass in cases of high bifurcation. The result was checked by continuous wave Doppler and duplex scan the next day. Blood tests,

including C-troponin levels, were systematically done on the eve of the operation and the following days. Myocardial infarction was defined as the presence of an abnormal electrocardiograph with or without associated chest pain and/or elevated levels of plasma C-troponin with a value above the 99th percentile above the upper reference limit.[26]

Assessment Criteria

The primary end point was 30-day nonfatal stroke and death, defined as the combined rate of neurological events (stroke or TIA) and death at 30 days or during hospitalization in cases of a prolonged stay.

Secondary assessment criteria were intolerance to clamping, shunt use during the intervention, and perioperative myocardial infarction.

Statistical Analysis

Global comparisons of the three groups (O, S, and C) were performed using the c^2 test for patients' characteristics and comorbidities, for intraoperative events (intolerance to clamping and use of a shunt), and finally for 30-day stroke and death. When the global test was significant, each group was compared with the other two. The Bonferroni correction for post hoc tests was performed (final threshold of significance was 0.05/3 ¼ 0.015).

Then, to identify prognostic factors of intraoperative intolerance to clamping, the use of a shunt, and 30-day stroke and death in our patients, univariate and multivariate analyses were performed using logistic regression models. When no event was observed in one subgroup or more, exact logistic regressions were performed. The variable of interest (the group) and prognostic factors identified with a P value of < 0.15 in univariate analysis were selected for the multivariate regressions. Finally, in all of these logistic regressions, groups were included as dummy variables (the reference was group C) and the year of inclusion was included as a continuous variable; the reference was the first year of inclusion, 2003.

The threshold of significance was set at 5% ($P < 0.05$). The statistical analysis was performed using Stata10.0 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

Patients' Characteristics, Risk Factors, and Comorbidities

The overall mean age of patients was 74 ± 9 (44e 98) years, and 76.6% of the patients were male (928 men, 284 women). The groups were comparable in terms of sex ratio and age.

Tobacco abuse was found in 697 cases (57.5%), systemic arterial hypertension in 921 cases (76.5%), dyslipidemia in 717 cases (59.2%), diabetes in 351 cases (29%), and morbid obesity, defined as a body mass index of > 30 kg/m^2, in 239 cases (19.7%). The distribution of these risk factors was not different between the groups.

The groups were also comparable in terms of medical comorbidities. Overall, 305 patients (25.1%) were octogenarians, 47 patients (3.9%) had a history of chronic obstructive pulmonary disease, 410 patients (33.8%) had coronary disease, 285 patients (23.5%) had peripheral occlusive artery disease, 88 patients (7.3%) had severe renal insufficiency, and 111 patients (9.2%) had supraventricular dysrhythmia.

Preoperative Neurovascular Symptoms

Three hundred thirty-nine carotid artery stenoses (28.0%) were symptomatic, and during the 6 months preceding the intervention, they were associated with ipsilateral stroke (n ¼ 164; 13.5%), a Rankin score of > 2 (n ¼ 39; 24%), ipsilateral TIA (n ¼ 123; 10.1%), or amaurosis fugax (n ¼ 50; 4.1%). The types of symptoms were not different between the groups. Eight hundred seventy-three carotid artery stenoses (72.0%) were considered asymptomatic.

Patients' comorbidities and preoperative neurovascular symptoms in the different groups are presented in Table I.

Preoperative Imaging

An ultrasonographic Doppler examination was performed in all patients, and was the sole morphologic preoperative examination in 863 cases (71.2%). Morphological examinations were completed by arteriography of the supra-aortic trunks (n ¼ 19; 1.6%), by CT scan (n ¼ 110; 9.1%), or by magnetic resonance angiography (n ¼ 243; 20.0%).

Preoperative cerebral imaging was performed in 1,117 patients (92.2%), using either CT scan (n ¼ 980, 80.9%) or magnetic resonance imaging (n ¼ 137, 11.3%). The cerebral parenchyma was "normal" in 829 patients (68.4%), but imaging revealed one or several cerebral ischemic lesions in 290 cases (23.9%), including 123 asymptomatic patients. There were no differences between groups (P ¼ 0.23).

Use of a Shunt and Intolerance to Clamping

Intolerance to clamping was found in 93 patients (7.7%), owing to either impaired consciousness (48

Table I. Patients' characteristics and comorbidities

	Group O % (n)	Group S % (n)	Group C % (n)	Total % (n)	P value*
Group distribution	6.7 (81)	14.3 (173)	79 (958)	100% 1212	
Patients' characteristics					
Sex ratio (men/women)	3.05	3.11	3.29	3.25	0.929
Age □80 yrs	27.2% (22)	26.0% (45)	24.7% (237)	25.1% (305)	0.850
Comorbidities					
COPD	4.9% (4)	4.0% (7)	3.8% (36)	3.9% (47)	0.863
Coronary artery disease	29.6% (24)	35.3% (61)	33.9% (325)	33.8% (410)	0.670
Peripheral artery disease	33.3% (27)	21.4% (37)	23.1% (221)	23.5% (285)	0.103
Supraventricular dysrhythmia	9.9% (8)	9.2% (16)	9.1% (87)	9.2% (111)	0.971
Severe renal insufficiency	6.2% (5)	6.4% (11)	7.5% (72)	7.3% (88)	0.801
Preoperative neurovascular symptoms					
Asymptomatic	71.6% (58)	67.6% (117)	72.9% (698)	72.0% (873)	0.368
Transient ischemic attack	9.9% (8)	14.5% (25)	9.4% (90)	10.1% (123)	0.128
Amaurosis	1.2% (1)	5.2% (9)	4.2% (40)	4.1% (50)	0.329
Stroke	17.3% (14)	12.1% (21)	13.5% (129)	13.5% (164)	0.531

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.
Group O: Occlusion of the contralateral carotid.
Group S: Stenosis of the contralateral carotid.
Group C: Control group.
*P value for the global comparison of groups using c^2 test.

patients, 68.6%) or motor deficits (22 patients, 31.4%). In cases of intolerance to clamping in the presence of a systolic arterial pressure of < 130 mm Hg, the clamp was immediately removed, and clamping was attempted again after an increase in arterial pressure. In five patients, clamping-related disturbances disappeared after the adjustment of blood pressure. Shunting was necessary in 88 patients (7.3%).

The rate of intolerance to clamping and the use of shunts in the different groups are presented in Table II. The global comparison of the three groups highlights a significant difference in intolerance to clamping and in the use of shunts. Post hoc tests were performed: in group O (occlusion of the contralateral carotid), the rate of intolerance to clamping (n ¼ 24; 29.6%) and the use of a shunt (n ¼ 21; 25.9%) were significantly higher (P < 0.001). This difference was significant with the Bonferroni correction.

Perioperative Morbidity and Mortality

The mean duration of hospitalization was 3.1 ± 5.7 (1e 83) days, with no significant difference between groups.

The 30-day nonfatal stroke and death rate was 1.2% for group O, 2.3% for group S, and 2.6% for group C (P ¼ 0.738). The nonfatal stroke and death rate for the whole cohort was 2.5%.

Postoperative neurological events occurred in 18 patients (1.5%; five TIAs, 13 strokes): three patients in group S, one in group O, and 14 in group C (P ¼ 0.946).

Emergency ultrasonographic Doppler performed in these 18 patients revealed homolateral carotid thrombosis in seven patients (0.6%): two patients from group S and five patients from group C (P ¼ 0.30) requiring immediate redo surgery, which ensured complete recovery from the neurological event, except for one patient. The stroke was fatal in three patients.

The death rate at 30 days was 0.8% (n ¼ 10), with no significant difference between groups (P ¼ 0.620). Three patients from group C died from postoperative homolateral stroke. Five patients (four from group C, one from group S) died from postoperative cardiogenic shock. One patient in group C treated with anticoagulation therapy for supraventricular dysrhythmia died from a cerebral hemorrhage after a fall during the evening after the intervention. Finally, one patient from group C treated with anticoagulants died 72 hours after the intervention from suffocating hematoma.

Ten patients (0.8%), all from group C, suffered postoperative myocardial infarction (P ¼ 0.263).

Data on stroke and death and on postoperative myocardial infarction by group are presented in Table II.

Influence of the Degree of Stenosis of the Contralateral Carotid Artery

We analyzed the influence of the degree of stenosis on surgical events and postoperative outcome. In group S, the degree of stenosis in the contralateral

Table II. Intraoperative events and postoperative outcome

	Group O % (n)	Group S % (n)	Group C % (n)	Total % (n)	P value*
Intraoperative events					
Intolerance to clamping	29.6% (24)	6.9% (12)	5.9% (57)	7.7% (93)	< 0.001
Use of shunt	25.9% (21)	5.8% (10)	5.9% (57)	7.3% (88)	< 0.001
Postoperative outcomes					
Death	0.0% (0)	0.6% (1)	0.9% (9)	0.8% (10)	0.620
Neurological events	1.2% (1)	1.7% (3)	1.5% (14)	1.5% (18)	0.946
Myocardial infarction	0.0% (0)	0.0% (0)	1.0% (10)	0.8% (10)	0.263
Nonfatal stroke and death	1.2% (1)	2.3% (4)	2.6% (25)	2.5% (30)	0.738

Group O: Occlusion of the contralateral carotid.
Group S: Stenosis of the contralateral carotid.
Group C: Control group.
Bold indicates significant value.
*P value for the global comparison of groups using c^2 test.

carotid did not seem to have an impact on the use of shunts; for the 10 patients who needed a shunt, the mean contralateral stenosis was 69.5 ± 4% (65e 80%), whereas for the 163 cases without a shunt the mean stenosis was 73.7 ± 7% (65e 95%) (P ¼ 0.06).

Logistic Regression

Predictors of Intolerance to Clamping and the Use of an Intraoperative Shunt. Occlusion of the contralateral carotid artery (group O) was identified as the sole predictor of intolerance to clamping in univariate and multivariate analyses (odds ratio [OR] ¼ 6.61; 95% confidence interval [CI]: 3.81e 11.47; P < 0.001) (Table III).

Group O (OR ¼ 5.65; 95% CI: 3.20e 9.97; P < 0.001) and severe renal insufficiency (OR ¼ 2.06; 95% CI: 1.03e 4.11; P ¼ 0.039) were associated with the use of an intraoperative shunt in univariate and multivariate analyses.

Predictors of Postoperative Complications. Among preoperative factors associated with postoperative stroke or death, severe renal insufficiency was identified as a prognostic factor in univariate and multivariate analyses (OR ¼ 3.11; 95% CI: 1.21e 7.97; P ¼ 0.18). The status of the contralateral carotid failed to show any significant effect.

DISCUSSION

In our series, the status of the contralateral carotid had no impact on the rate of postoperative complications. However, occlusion, but not stenosis, of the contralateral carotid was associated with a higher rate of intolerance to clamping and of shunting. Among the criteria considered, only severe renal insufficiency had an impact on outcome.

Occlusion of the contralateral internal carotid artery is often considered a factor of excessive perioperative morbidity in CEA. Given our results, and in light of a review of the literature, it appears that occlusion of the contralateral carotid is not associated with an increase in postoperative complications, despite a high rate of intolerance to clamping, approximately 25% in our series, and therefore the need for shunting.

The NASCET study, which compared medical treatment alone with medical treatment associated with endarterectomy in symptomatic patients, concluded that the presence of contralateral occlusion (CO) increased the risk of perioperative neurological accidents by a factor of 2.3, reporting a rate of neurological events and death of 14.3%.[3] The number of patients with CO was low (n ¼ 43), and the incidence of neurological accidents in the compared medical-treatment-alone group was 69.4% at 2 years, so these patients were classified ''high risk''.

The ACAS, in asymptomatic patients, showed no significant difference in terms of perioperative neurological accidents between the 86 patients presenting with CO and the 737 patients without CO (2.2% vs. 2.3%).[13]

Since these two major trials, several teams have reported excellent results of surgery for patients with CO,[13,17e 19,21,23,24,27e 46] as shown in Table IV. Rockman,[47] in a former review of the literature in 2004, already concluded that the presence of CO does not increase perioperative risks in CEA.

In our series, the rates of perioperative neurological events, postoperative death, and myocardial infarction were 1.2%, 0%, and 0%, respectively, in the CO group (81 patients) compared with 1.2% (P ¼ 0.66), 0.9% (P ¼ 0.50), and 0.9% (P ¼ 0.50), respectively, in the groups without occlusion (1,131 patients: group S and group C).

Table III. Prognostic study of intolerance to clamping, use of a shunt, and postoperative outcome using a logistic regression model

		Univariate analysis			Multivariate analysis*		
	(Ref)	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Intolerance to clamping							
Year of inclusion	2003	1.00	0.90e 1.10	0.996			
Female	Male	1.01	0.61e 1.65	0.973			
Age > 80 yrs	□80	0.90	0.52e 1.54	0.708			
COPD	No	0.52	0.12e 2.19	0.377			
Coronary artery disease	No	0.87	0.56e 1.36	0.563			
Peripheral artery disease	No	1.07	0.65e 1.75	0.773			
Supraventricular dysrhythmia	No	1.36	0.71e 2.65	0.355			
Severe renal insufficiency	No	1.61	0.81e 3.22	0.181	1.65	0.80e 3.38	0.171
Neurovascular symptoms							
Yes	No	1.18	0.74e 1.86	0.473			
Neurovascular symptoms							
Stroke	No	1.18	0.64e 2.15	0.592	1.11	0.60e 2.08	0.726
TIA		1.62	0.88e 2.99	0.121	1.16	0.87e 3.08	0.125
Amaurosis		0.26	0.03e 1.89	0.183	0.31	0.04e 2.29	0.250
Contralateral carotid							
Group S	Group C	1.17	0.61e 3.85	0.618	1.16	0.61e 2.23	0.639
Group O		6.65	3.85e 11.5	< 0.001	6.61	3.81e 11.47	< 0.001
Use of shunt							
Year of inclusion	2003	1.03	0.93e 1.14	0.532			
Female	Male	1.16	0.70e 1.91	0.547			
Age > 80 yrs	□80	1.03	0.60e 1.76	0.920			
COPD	No	1.19	0.42e 3.41	0.737			
Coronary artery disease	No	0.84	0.53e 1.31	0.450			
Peripheral artery disease	No	1.09	0.66e 1.80	0.733			
Supraventricular dysrhythmia	No	1.29	0.65e 2.58	0.458			
Severe renal insufficiency	No	1.94	0.99e 3.81	0.053	2.06	1.03e 4.11	0.039
Neurovascular symptoms							
Yes	No	1.29	0.81e 2.05	0.280			
Contralateral carotid							
Group S	Group C	0.97	0.48e 1.93	0.931	0.98	0.49e 1.96	0.955
Group O		5.53	3.14e 9.72	< 0.001	5.65	3.20e 9.97	< 0.001
Perioperative stroke and death							
Year of inclusion	2003	0.89	0.77e 1.06	0.185	0.88	0.74e 1.04	0.152
Female	Male	1.40	0.56e 2.67	0.399			
Age > 80 years	□80	1.93	0.78e 3.56	0.095	2.02	0.92e 4.42	0.076
COPD	No	1.81	0.37e 7.05	0.430			
Coronary artery disease	No	0.70	0.33e 1.58	0.403			
Peripheral artery disease	No	0.99	0.37e 2.03	0.981			
Supraventricular dysrhythmia	No	2.03	0.91e 5.63	0.157	1.77	0.65e 4.84	0.261
Severe renal insufficiency	No	3.35	1.53e 8.66	0.01	3.11	1.21e 7.97	0.018
Neurovascular symptoms							
Yes	No	1.10	0.52e 2.38	0.802			
Contralateral carotid							
Group S	Group C	0.88	0.27e 2.27	0.820			
Group O		0.46	0.05e 3.91	0.458			

Bold indicates significant value.

Only two studies (Reed et al.[28] and Maatz et al.[21]) have reported a higher rate of perioperative neurological events in the CO group, whereas no study has shown any differences in terms of perioperative death and myocardial infarction in these groups.

Among the different statuses of the contralateral carotid, only occlusion modified the surgical data, with a higher rate of shunt use, although data on shunt use are rarely reported in the literature. Many of the series deal with patients operated on

Table IV. Review of the literature: Postoperative complications in carotid endarterectomies between patients with occlusion of the contralateral artery and control patients

			Postoperative events								
Publication	CO (n)	Control (n)	Stroke CO (%)	Stroke control (%)	P value	Death CO (%)	Death control (%)	P value	MI CO (%)	MI control (%)	P value
Current series	81	1131	1.2	1.5	0.66	0	0.9	0.50	0	0.9	0.50
Maatz, 2008	161	1799	5.6	2.1	0.012						
Dalainas, 2007	373	2959	3.2	2.9	NS	0.8	0.7	0.79	0.8	0.9	0.702
Grego, 2005	144	1237	0.7	0.8	NS	0.0	0.16				
Fitzpatrick, 2005	16	154	6.3	2.6	NS						
Domenig, 2003	112	1752	3.0	1.8							
Reed, 2003	75		6.7		0.01						
Schneider, 2002	57	507	0.0	2.6	NS	2.0	0.2	0.20			
Pulli, 2002	82	1242	2.4	1.1	NS	0.0	0.3	NS			
Rockman, 2002	338	2082	3.0	2.1	NS	0.6	0.6	NS	0.6	0.6	NS
Karmeli, 2001	50	94	2.1	2.1	NS						
AbuRahma, 2000	49	350	2.0	5.4	NS	0.0	1.1				
Locati, 2000	198	1068	4.0	2.3	NS						
Baker, 2000	86	737	2.2	2.3	NS						
Dimakakos, 1999	40	195	2.5	1.5	NS	2.5	1.0	NS			
Aungst, 1998	37	74	5.0	3.0	NS	3.0	1.0	0.60			
Julia, 1998	58	583	1.7	1.4	NS						
Ballotta, 1998	57	331	3.5	1.0	NS	1.7	0.7	NS			
Frawley, 1996	54	205	3.7	0.5	NS						
Cao, 1995	55	110	0.0	2.7							
Jacobowitz, 1995	135		0.7								
McCarthy, 1993	81	445	4.9	2.5	NS						
Mattos, 1992	66	478	3.0	2.9	NS	1.5	1.3	1			
Perler, 1992	36	169	2.8	4.1	NS	0.0	1.2	NS			
Mackey, 1990	63	535	4.8	2.6	NS	0.0	1.1	0.40			
Friedman, 1987	145		6.2			2.1					
LaMuraglia, 1987	76		1.8		NS						
Sachs, 1984	54	410	5.6	2	NS	0.0	0.8	NS			

CO, contralateral occlusion; MI, myocardial infarction; NS, not significant.

under GA, with various forms of cerebral monitoring (surveillance with electroencephalography[17,18,23,29,36,43] or with somatosensory evoked potentials[30]) and various criteria for shunt use, which may depend on disturbances shown on the monitoring system[38,40,48], or may be systematic.[31,32,39,42,49] We decided to exclude patients operated on under GA so as to obtain a homogeneous assessment of intolerance to clamping and the use of shunts.

Table V shows the results of series that compared the use of shunts in patients with CO with that in control patients, including types of anesthesia and types of cerebral monitoring.

In the literature, cerebral monitoring in patients operated on under LRA was ensured using clinical surveillance,[23,31,32,50] with the exception of the series reported by Jacobowitz et al.,[39] who used shunts selectively under LRA, according to clinical criteria, and systematically in patients who had suffered from a recent stroke.

Our rate of 25.9% of shunts in patients with CO is in keeping with the results reported in the literature, except for the Aungst series, which had a small number of control patients and analyzed carotid surgery in the presence of contralateral stenosis, whatever the degree of stenosis.[17] We found that stenosis in the contralateral carotid artery, regardless of the severity, had no influence on surgery and outcome. Few studies have explored both severe contralateral stenosis and CO and have given contradictory results for perioperative neurological events.[51,52]

Finally, the only factor that increased the risk of postoperative mortality in our series was severe renal insufficiency, a comorbidity that is known to worsen the risk of any operation, especially carotid surgery, as earlier documented in a subgroup of

Table V. Review of the literature: Rate of shunt use in patients with contralateral carotid occlusion

Publication	Criteria for use of shunt	CO (n)	Shunt (%)	Control (n)	Shunt (%)	P value
Current series	Clinical (LRA)	81	25.9	1131	5.9	< 0.001
Dalainas, 2007	Clinical (LRA)/EEG (GA)	373	28.7	2959	7.1	< 0.05
Schneider, 2002	EEG (GA)	57	55.0	507	13.0	< 0.001
Pulli, 2002	SEP (GA)	82	25.6	1242	6.9	< 0.001
Rockman, 2002	Clinical (LRA)/systematic (GA)	338	66.2	2082	27.3	< 0.001
Karmeli, 2001	Clinical (LRA)/systematic (GA)	50	42.0	94	6.0	
Lawrence, 1998	Clinical (LRA)	26	19.0			
Aungst, 1998	EEG (GA)	37	34.0	74	21.0	0.14
Julia, 1998	EEG (GA)	58	10.3	583	0.3	< 0.05
Ballotta, 1998	EEG (GA)	57	63.1	331	14.2	< 0.001
Jacobowitz, 1995	Selective (LRA)/systematic (GA)	135	52.6			
Mackey, 1990	EEG (GA)	63	46.0	535	13.5	< 0.0001

GA, general anesthesia; LRA, locoregional anesthesia; EEG, electroencephalography; SEP, somatosensory evoked potentials.

patients undergoing surgery for symptomatic carotid stenosis.[53]

CONCLUSION

In this series, occlusion of the contralateral internal carotid artery was associated with an increased incidence of intolerance to clamping and therefore the use of a shunt, but did not worsen postoperative morbidity and mortality. The presence of contralateral carotid stenosis was not predictive of postoperative events. In our experience, stenosis of the contralateral carotid artery cannot be considered a high risk for carotid surgery.

REFERENCES

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747e 57.
2. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomyd an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;65:794e 801.
3. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, et al., North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. J Neurosurg 1995;83:778e 82.
4. Warlow CP. Symptomatic patients: the European Carotid Surgery Trial (ECST). J Mal Vasc 1993;18:198e 201.
5. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991;22:1229e 35.
6. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: design of a clinical trial. Mayo Clin Proc 1989;64:897e 904.
7. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Clin Proc 1992;67:513e 8.
8. Hobson RW 2nd, Towne J. The role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: status of the Veterans Administration study. J Vasc Surg 1989;9:400e 1.
9. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 1994;25:2523e 4.
10. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). Int Angiol 1995;14:18e 20.
11. Benhamou AC, Kieffer E, Tricot JF, et al. Cervical carotid surgery in high risk patients: retrospective study of 100 recent cases (author's transl). Chirurgie 1980;106:507e 17.
12. Jordan WD Jr, Alcocer F, Wirthlin DJ, et al. High-risk carotid endarterectomy: challenges for carotid stent protocols. J Vasc Surg 2002;35:16e 21. discussion 22.
13. Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF, ACAS Investigators. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). Stroke 2000;31:2330e 4.
14. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. Stroke 1999;30:1751e 8.
15. Mathur A, Roubin GS, Gomez CR, et al. Elective carotid artery stenting in the presence of contralateral occlusion. Am J Cardiol 1998;81:1315e 7.
16. Meridle RA, Kim SH, Lanzino G, et al. Carotid artery angioplasty and use of stents in high-risk patients with contralateral occlusions. J Neurosurg 1999;90:1031e 6.
17. Aungst M, Gahtan V, Berkowitz H, et al. Carotid endarterectomy outcome is not affected in patients with a contralateral carotid artery occlusion. Am J Surg 1998;176:30e 3.
18. Ballotta E, Da Giau G, Guerra M. Carotid endarterectomy and contralateral internal carotid artery occlusion: perioperative risks and long-term stroke and survival rates. Surgery 1998;123:234e 40.
19. Domenig C, Hamdan AD, Belfield AK, et al. Recurrent stenosis and contralateral occlusion: high-risk situations in carotid endarterectomy? Ann Vasc Surg 2003;17:622e 8.
20. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C. Carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: analysis from a randomized study. Langenbecks Arch Surg 2002;387: 216e 21.
21. Maatz W, Kohler J, Botsios S, et al. Risk of stroke for carotid endarterectomy patients with contralateral carotid occlusion. Ann Vasc Surg 2008;22:45e 51.
22. Ponce-Cano AI, Reina-Gutierrez T, Martin-Conejero A, et al. Contralateral occlusion: does it affect the therapeutic

management of carotid stenosis? Rev Neurol 2007;45: 264e 7.
23. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, et al. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid artery occlusion. Ann Vasc Surg 2007;21:16e 22.
24. Fitzpatrick CM, Chiou AC, DeCaprio JD, Kashyap VS. Carotid revascularization in the presence of contralateral carotid artery occlusion is safe and durable. Mil Med 2005;170:1069e 74.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31e 41.
26. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2007;50:2173e 95.
27. Grego F, Antonello M, Lepidi S, et al. Is contralateral carotid artery occlusion a risk factor for carotid endarterectomy? Ann Vasc Surg 2005;19:882e 9.
28. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, et al. Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: defining the patient at high risk. J Vasc Surg 2003;37:1191e 9.
29. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, et al. Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. J Vasc Surg 2002;35:1114e 22.
30. Pulli R, Dorigo W, Barbanti E, et al. Carotid endarterectomy with contralateral carotid artery occlusion: is this a higher risk subgroup? Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:63e 8.
31. Rockman CB, Su W, Lamparello PJ, et al. A reassessment of carotid endarterectomy in the face of contralateral carotid occlusion: surgical results in symptomatic and asymptomatic patients. J Vasc Surg 2002;36:668e 73.
32. Karmeli R, Lubezky N, Halak M, et al. Carotid endarterectomy in awake patients with contralateral carotid artery occlusion. Cardiovasc Surg 2001;9:334e 8.
33. AbuRahma AF, Robinson P, Holt SM, et al. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: results from a randomized trial. Stroke 2000;31:1566e 71.
34. Locati P, Socrate AM, Lanza G, et al. Carotid endarterectomy in an awake patient with contralateral carotid occlusion: influence of selective shunting. Ann Vasc Surg 2000;14: 457e 62.
35. Dimakakos PB, Antoniou A, Papasava M, et al. Carotid endarterectomy without protective measures in patients with occluded and non occluded contralateral carotid artery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1999;40:849e 55.
36. Julia P, Chemla E, Mercier F, et al. Influence of the status of the contralateral carotid artery on the outcome of carotid surgery. Ann Vasc Surg 1998;12:566e 71.
37. Frawley JE, Hicks RG, Gray LJ, Niesche JW. Carotid endarterectomy without a shunt for symptomatic lesions associated with contralateral severe stenosis or occlusion. J Vasc Surg 1996;23:421e 7.
38. Cao P, Giordano G, De Rango P, et al. Carotid endarterectomy contralateral to an occluded carotid artery: a retrospective case-control study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995;10:16e 22.
39. Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS, et al. Long-term follow-up of patients undergoing carotid endarterectomy in the presence of a contralateral occlusion. Am J Surg 1995;170:165e 7.
40. McCarthy WJ, Wang R, Pearce WH, et al. Carotid endarterectomy with an occluded contralateral carotid artery. Am J Surg 1993;166:168e 71. discussion 171e 2.
41. Mattos MA, Barkmeier LD, Hodgson KJ, et al. Internal carotid artery occlusion: operative risks and long-term stroke rates after contralateral carotid endarterectomy. Surgery 1992;112:670e 9. discussion 679e 80.
42. Perler BA, Burdick JF, Williams GM. Does contralateral internal carotid artery occlusion increase the risk of carotid endarterectomy? J Vasc Surg 1992;16:347e 52. discussion 352e 3.
43. Mackey WC, O'Donnell TF Jr, Callow AD. Carotid endarterectomy contralateral to an occluded carotid artery: perioperative risk and late results. J Vasc Surg 1990;11:778e 83. discussion 784e 5.
44. Friedman SG, Riles TS, Lamparello PJ, et al. Surgical therapy for the patient with internal carotid artery occlusion and contralateral stenosis. J Vasc Surg 1987;5:856e 61.
45. LaMuraglia GM, Darling RC, Brewster DC, Abbott WM. Neurologic sequelae with internal carotid artery occlusion. Arch Surg 1987;122:432e 5.
46. Sachs SM, Fulenwider JT, Smith RB 3rd, et al. Does contralateral carotid occlusion influence neurologic fate of carotid endarterectomy? Surgery 1984;96:839e 44.
47. Rockman C. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion. Semin Vasc Surg 2004;17:224e 9.
48. Lacroix H, Beets G, Van Hemelrijck J, et al. Carotid artery surgery in the presence of an occlusion of the contralateral carotid artery: perioperative risk analysis and follow-up. Cardiovasc Surg 1994;2:26e 31.
49. Coyle KA, Smith RB 3rd, Salam AA, et al. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion: review of a 10-year experience. Cardiovasc Surg 1996;4:71e 5.
50. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, et al. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. J Vasc Surg 1998;27:329e 34. discussion 335e 7.
51. AbuRahma AF, Metz MJ, Robinson PA. Natural history of > or ¼60% asymptomatic carotid stenosis in patients with contralateral carotid occlusion. Ann Surg 2003;238: 551e 61. discussion 561e 2.
52. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, et al. Contralateral high-grade carotid artery stenosis or occlusion is not associated with increased risk for poor neurologic outcome after elective carotid stent placement. Radiology 2004;230:70e 6.
53. Kretz B, Abello N, Brenot R, Steinmetz E. The impact of renal insufficiency on the outcome of carotid surgery is influenced by the definition used. J Vasc Surg 2010;51:43e 50.

3) Discussion

Le statut de la carotide controlatérale n'a pas influencé le taux de morbi-mortalité post-opératoire. Parmi les divers statuts de la carotide controlatérale, seule l'occlusion a modifié les données chirurgicales avec un taux de shunt plus important, lié à l'intolérance au clampage carotidien sous anesthésie locorégionale.

Le taux élevé d'intolérance au clampage, voisin de 30% dans notre série, et donc de shunt impose que l'endartériectomie soit réalisée par un chirurgien entrainé, mais au vue de nos résultats et d'une revue de la littérature, l'occlusion de la carotide controlatérale n'est pas associée à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire. On peut éventuellement se poser la question d'un shunting systématique chez ces patients.

L'étude NASCET comparant le traitement médical seul au traitement médical associé à une endartériectomie chez des patients symptomatiques a conclu que la présence d'une occlusion controlatérale majorait le risque d'accidents neurologiques péri-opératoires d'un facteur 2.3, affichant un taux d'accident neurologique et de décès de 14,3%. [72] L'effectif d'occlusion controlatérale était faible (43 patients) et le traitement médical seul d'un groupe comparable montrait un taux d'accident neurologique à 2 ans de 69,4%, ce qui a permis de classer ces patients dans un groupe dit à « haut risque ».

L'étude ACAS pour les patients asymptomatiques, n'a pas montré de différence significative en termes d'accident neurologique péri-opératoire entre les 86 patients présentant une occlusion controlatérale et les 737 patients sans occlusion controlatérale (2,2% vs 2,3%). [144]

Depuis ces deux grands essais, plusieurs séries ont affiché d'excellents résultats dans la chirurgie des patients porteurs d'une occlusion controlatérale. [144, 147-149, 151, 153-174]

Seules les études de Reed [156] et Maatz[151] retrouvent un taux d'évènements neurologiques statistiquement plus important dans le groupe occlusion controlatérale. Le taux de décès post-

opératoire dans le groupe occlusion controlatérale est non statistiquement différent de celui du groupe témoin dans l'ensemble des études.

Le taux d'utilisation de shunt est moins décrit dans la littérature, car de nombreuses séries regroupent des patients opérés sous anesthésie générale, avec des monitorings cérébraux divers, et des critères d'utilisation du shunt variables, soit sélectivement en fonction d'une perturbation de ce monitoring [166, 168, 175], soit systématiquement. [170, 176] C'est donc pour quantifier objectivement l'intolérance au clampage et le taux de shunt que nous avons choisi d'exclure les patients opérés sous anesthésie générale.

Dans ces séries, le monitoring cérébral chez les patients opérés sous ALR s'est fait par surveillance clinique à l'exception de la série de Jacobowitz[167] pour qui la pose de shunt a été sélective sous ALR : en fonction de la clinique et systématiquement chez les patients ayant présenté un AVC récent. Pour les patients opérés sous anesthésie générale, le monitoring cérébral et donc l'indication de shunt a été posée soit par surveillance de l'électro-encéphalogramme, soit par surveillance des potentiels évoqués somato-sensoriels. Pour une partie des séries, le recours au shunt a été systématique sous anesthésie générale. Avec un taux de 28,8% de shunt chez les patients porteurs d'une occlusion controlatérale, nos résultats sont conformes à ceux de la littérature. L'ensemble de ces publications montrent que le recours au shunt est statistiquement plus important chez les patients porteurs d'une occlusion controlatérale, à l'exception de la série d'Aungst, dont l'effectif témoin est réduit. [147]

Avec un effectif de 59 patients présentant une occlusion carotidienne controlatérale et un taux d'accident neurologique péri-opératoire de 0%, notre série semble elle aussi confirmer que l'occlusion controlatérale ne doit plus être considérée comme un facteur de haut risque chirurgical.

Les résultats de la chirurgie carotidienne en présence d'une sténose controlatérale sont nettement moins étudiés dans la littérature. En effet, seules quelques études regroupent les

sténoses serrées controlatérales et les occlusions controlatérales et donnent des résultats contradictoires en termes d'évènements neurologiques péri-opératoires.[140, 177] Notre série montre que la présence d'une sténose controlatérale ou que la normalisation d'un débit carotidien controlatérale par une chirurgie antérieure n'influe ni sur le recours au shunt, ni sur la morbi-mortalité post-opératoire.

Dans notre série, l'occlusion de l'artère carotide interne controlatérale a majoré le taux d'intolérance au clampage et donc d'utilisation de shunt mais n'a pas aggravé la morbi-mortalité post-opératoire. La chirurgie carotidienne en présence d'une occlusion controlatérale doit à notre avis être réalisée sous tutelle d'un chirurgien entrainé mais il n'est pas justifié de classer les patients porteurs d'une occlusion controlatérale dans un groupe à « haut risque chirurgical ». La présence d'une sténose carotidienne controlatérale ou un antécédent de chirurgie carotidienne controlatérale avec un bon résultat hémodynamique ne sont pas des facteurs de risque d'évènements post-opératoires.

D. Proposition d'un score pronostic de shunt carotidien

1) Introduction

L'endartériectomie carotidienne est une chirurgie réalisée sous clampage carotidien et expose au risque d'accident neurologique péri-opératoire. Afin de prévenir le risque d'ischémie, il est recommandé de mettre en place, en cas d'insuffisance de perfusion cérébrale durant le clampage carotidien, un shunt carotidien qui permet de perfuser l'artère carotide en aval de la zone de clampage. Les critères de mise en place d'un shunt varient selon les équipes et selon les techniques de monitorage de la fonction cérébrale. Si pour certains le shunt est mis en place systématiquement, [170, 176] pour d'autres il n'est mis en place qu'en cas de perturbation du monitoring. [166, 168, 175]

Ce monitoring est basé sur des critères de surveillance clinique,[153, 178, 179]électro-encéphalographiques[147, 148, 157, 164], selon des modifications des potentiels évoqués somato-sensoriels [158] ou l'oxymétrie infrarouge cérébrale[180],sur la mesure de la pression résiduelle dans l'artère carotide interne d'aval,[181] ou les données du doppler trans-crânien. [182]

Le shunt prévient des risques d'ischémie cérébrale, mais ce dispositif peut être traumatisant et entrainer notamment des dissections de l'artère carotide interne ou de l'arche aortique. [183-186]

L'utilisation du shunt de façon systématique apparait donc comme une attitude risquée et peut compliquer le geste chirurgical. Il est donc nécessaire de disposer de critères précis pouvant permettre d'anticiper le recours au shunt.

L'objectif de cette étude est d'analyser les facteurs prédictifs de shunt sous anesthésie locorégionale, et de proposer un score prédictif.

2) Article (Ann Vasc Surg. 2013 Dec)

ARTICLE IN PRESS

ELSEVIER

Clinical Research

Risk Index for Predicting Shunt in Carotid Endarterectomy

Benjamin Kretz,[1] Nicolas Abello,[2] Olivier Bouchot,[3] Caroline Kazandjian,[3] Myriam Beaumont,[3] Béatrice Terriat,[4] Alain Bernard,[3] Roger Brenot,[1] and Eric Steinmetz,[1] Colmar, France

Background: To prevent ischemia during carotid endarterectomy, a routine or selective shunt can be set up in cases of insufficient cerebral perfusion during the carotid clamping. The aim of this study was to analyze predictive factors for shunting under locoregional anesthesia and to validate a risk index to predict shunt.
Methods: Using a prospective database, we studied carotid endarterectomy performed under locoregional anesthesia between January 1, 2003, and December 31, 2010 (n ¼ 1,223). A shunt was used because of clinical intolerance of clamping in 88 cases (group S, 7.2%). Clinical, comorbidities, demographics, and duplex scan data were used to compare group S to a control group (group C, n ¼ 1,135, 92.8%). A multivariable logistic regression was performed to identify predictors of shunt. Coefficients were assigned to each predictor to propose a predictive score.
Results: Patients in group S were significantly older than those in group C (75.6 ± 7.8 years vs. 72.6 ± 9.4 years, P < 0.001). Other factors associated with a carotid shunt were female sex (odds ratio [OR] ¼ 2.41, 95% confidence interval [CI]: 1.54e 3.78, P < 0.001), systemic arterial hypertension (OR ¼ 2.478, 95% CI: 1.16e 4.46, P ¼ 0.016), occlusion of the contralateral carotid artery (OR ¼ 6.03, 95% CI: 2.91e 12.48, P < 0.001), and 1 factor against the likelihood of a carotid shunt, a history of contralateral carotid surgery (OR ¼ 0.34, 95% CI: 0.12e 0.93, P ¼ 0.037). The mean flow in the contralateral common carotid artery was 696.5 ± 298.0 mL/sec in group S and 814.7 ± 285.5 mL/sec in group C (P < 0.001). Using those 6 items, we propose a prognostic score validated in our series and allowing to divided risk of intolerance of clamping into low-risk (6%), intermediate-risk (6.1%e 15%), and high-risk (> 15%) groups.
Conclusions: We have established the first version of a score that predicts the need for a shunt by studying factors associated with intolerance to clamping. The relevance of this score, validated in our series, must be confirmed and adjusted by studies based on a larger sample size.

INTRODUCTION

Despite the development of endovascular techniques, carotid endarterectomy remains the reference treatment for symptomatic and asymptomatic carotid stenosis.[1]

The aim of this preventive surgery is to reduce the long-term risk of the occurrence or recurrence of a cerebrovascular accident (CVA).

Carotid endarterectomy is an operation carried out under carotid clamping and exposes patients to the risk of a perioperative neurological accident. In order to prevent the risk of ischemia, it is recommended to set up a carotid shunt, in cases of insufficient cerebral perfusion during the carotid

[1]Service de Chirurgie Vasculaire, Hôpital Pasteur, Colmar.
[2]Direction de la Recherche Clinique, CHU Le Bocage, Dijon.
[3]Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU Le Bocage, Dijon.
[4]Service d'Angiologie, CHU Le Bocage, Dijon.
Correspondence to: Benjamin Kretz, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire, Hôpital du Bocage, 2, Bd du Maréchal de Lattre de Tassigny, Dijon 21000; E-mail: benjamin.kretz@wanadoo.fr

Ann Vasc Surg 2014; - : 1–9
http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2013.09.011
© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.
Manuscript received: July 9, 2013; manuscript accepted: September 16, 2013; published online: - - - .

clamping, which allows perfusion of the carotid artery downstream of the clamp. The criteria for setting up a shunt vary depending on the team and the techniques used to monitor cerebral function. In certain teams shunting is used systematically, whereas for others, it is only used when disturbances are revealed by the monitoring system.[2]

Monitoring is based on clinical surveillance criteria[3], electroencephalography[4], modifications in evoked somato-sensorial potentials[5] or cerebral infrared oxymetry[6], the measurement of downstream residual pressure in the internal carotid artery,[7] or transcranial Doppler data.[8]

Shunting prevents the risk of cerebral ischemia, but the procedure can also cause rare cases of trauma notably dissection of the internal carotid artery or the aortic arch.[9-12] Mechanisms of carotid clamping intolerance are not well understood.

It is therefore necessary to determine precise criteria to anticipate the need for a shunt.

The aim of this study was to analyze predictive factors for shunting under locoregional anesthesia, and to propose a predictive score.

METHODS

Study Population

Using a Microsoft Access database, we prospectively gathered all patients operated on for carotid stenosis at our department from January 2003 to December 2010. The study consisted of a retrospective analysis of patients who had surgery under locoregional anesthesia during this period. We compared the data of patients who needed a shunt during the procedure because of intolerance to clamping (group S) with the data of patients in the control group (Group C) without shunting. Patients who had surgery under general anesthesia, either by choice of the patient or because clinical monitoring was not possible, were excluded from the study because they were systematically treated with a shunt.

Definitions

Carotid stenosis was defined as symptomatic if it had been accompanied by a cerebrovascular accidente type (CVA) ipsilateral ischemic neurologic event, transient ischemic attack (TIA), or amaurosis fugax in the 6 months before the intervention.

An ischemic CVA was defined as a contralateral neurologic deficit due to the carotid lesion, with the presence of ipsilateral ischemic lesion(s) on cerebral imaging (CT angiography or magnetic resonance imaging). The CVA was qualified as minor or major according to the modified Rankin score (minor if Rankin < 3, major if Rankin ! 3).[13]

TIA was defined as a contralateral neurologic deficit due to the carotid lesion, with normal cerebral imaging that resolved within 24 hours.

The elements collected were demographic data (age, sex, height, and weight), cardiovascular risk factors (smoking, arterial hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity), associated comorbidities (coronaropathy, peripheral artery disease, chronic respiratory insufficiency, presence of contralateral carotid occlusion), neurovascular symptoms, perioperative data (need for a shunt), and postoperative events up to postoperative day 30 or the last day of hospitalization (neurologic accident, death, and postoperative myocardial infarction).

Preoperative Doppler Examination

Doppler ultrasound was performed on all patients to reveal the carotid stenosis, define the topography and severity according to morphologic and velocimetric criteria, and evaluate the other vessels involved in cerebral vascularization.

The carotid and vertebral arteries were examined using a high-frequency (7-MHz) linear probe at the level of the cervical vertebrae and a phased-array probe for the transcranial examination. Bilateral transversal and longitudinal explorations in mode B, then in color Doppler, and then in pulsed Doppler were carried out for comparison.

For each examination, we measured the transversal intraluminal diameter of a healthy region of the common carotid artery, the longitudinal velocities at this level and at the level of the carotid stenosis, the intraluminal diameter of the V2 segment of the vertebral artery, and velocity in this segment.

Using these measurements, we defined the peak systolic velocity (PSV), the telediastolic velocity (TDV), the ratio between the PSV and TDV at the exit of the carotid stenosis and in the healthy zone of the common carotid, and the mean velocity (MV). It was therefore possible to calculate the flow in the common carotid and vertebral V2 arteries using the formula flow (mL/sec) ¼ (PSVe TDV)/PSV and the resistance index from the formula Resistance Index ¼ Section (cm^2) Â 60. Using charts it was possible to quantify the degree of carotid stenosis as a percentage of the diameter thanks to the correlation between these combined parameters.[14]

A morphologic study of the stenosis was carried out when the echogenicity allowed it, and it was possible to measure the diameters and areas of the carotid upstream of the stenosis and the residual

lumen from a strictly transversal section of the stenosis to quantify the degree on color Doppler ultrasound. The diameter of the residual lumen was calculated by measuring the area because the stenosis rarely has a regular diameter. The measurement recorded corresponded to an evaluation made in accordance with European Carotid Surgery Trial criteria: carotid diameter e stenosis diameter/carotid diameter.[15]

A complementary study of cerebral flow made it possible to ensure that the circle of Willis was complete and to determine the quality of the collateral supply in cases of severe stenosis.

Surgical Technique

Intraoperative cerebral monitoring consisted of the surveillance of motor function in the contralateral upper limb (grip strength gauge in the contralateral hand or in both hands in cases of bilateral carotid stenosis > 70%) and surveillance of vigilance every 10 min during the operation and every 5 min during carotid clamping.

Intolerance to clamping was defined as loss of consciousness or the onset of agitation or a motor deficit in 1 or both of the monitored upper limbs that persisted after adjustment of arterial pressure during clamping. When the intolerance persisted after the correction of possible hypotension, a DeBakey shunt was placed. Surgery consisted of open carotid endarterectomy (CEA) followed by patch angioplasty or by direct suture, or a bypass. The choice of the operative technique was left to the discretion of the surgeons on the team. The result of the surgery was checked the following day by Doppler ultrasound.

Statistical Analysis

For the quantitative data, the results are presented as means ± SD (limit values) or as medians when the distribution was not Gaussian. Comparisons in univariate analysis were carried out using c^2 or Fisher's tests for qualitative data and analysis of variance for quantitative data. The threshold for significance was set at 5% ($P < 0.05$).

Developing the Predictive Model

The comparison of patients with or without shunt was performed by c^2 for categorical variables and the t test for continuous variables.

Variables with clinical relevance included in multivariate analysis were those associated with group S in univariate analysis.

The model was constructed using backward stepwise variable selection. All predictors were included in this process. A step-down variable selection using Akaike information criteria (AIC) was used at a stopping rule (AIC > 2 degrees of freedom). Continuous variables were converted into categorical variables if the procedures led to better performance of the model estimated by the AIC.[16]

Measurement of Performances and Internal Validation

The internal validation of the model was assessed with bootstrap resampling techniques. For discriminative ability (i.e., the accurate prediction of the likelihood of needing a shunt in those with and without a shunt), the C index was used. Calibration by plotting predicted against observed probability estimated intercepts and slopes of curves to quantify overfitting. Well-calibrated models have a slope of 1, and models that provide too extreme predictions have a slope of < 1; low predicted probabilities are too low and high predicted probabilities are too high.[16]

Predictive Score

The final predictive model was used to create a score chart. The first step was to round updated shrunk regression coefficients. For this score, the C index was estimated, and for each level of the score, the estimated probability was calculated.

Calculations were performed with STATA 11 statistical software (StataCorp LP, College Station, TX, USA) and R statistical software, for which we used Harrell's Design Library (http://www.r-project.org).

RESULTS

Between the January 1, 2003, and the December 31, 2010, we performed 1,223 CEAs under locoregional anesthesia in 1,138 patients. In the same period, 46 CEA, excluded from the study, were carried out under general anesthesia.

A carotid shunt was inserted in 88 cases because of intolerance to clamping (group S, 7.2%). In 1,135 cases, the intervention was carried out without a shunt (group C, 92.8%). In 9 cases in group C, intolerance to clamping resolved after adjustment of the arterial pressure, and a shunt was not required. There were no shunt-related complications in our series.

Demographic Data

The overall population included 932 men (76.2%) and 291 women (23.8%) with a mean age of

Table I. Comparison of demographic data, comorbidities, neurovascular symptoms, and status of the contralateral carotid

	Total		Group S		Group C					
	n ¼ 1223		n ¼ 88		n ¼ 1135			Univariate analysis		
	n	%	n	%	n	%	P-value	OR	95% CI	P-value
Demographic										
Sex (Female)	291	23.8%	36	40.9%	255	22.5%	< 0.001	2.41	1.54e 3.78	< 0.001
Age > 80 years	262	21.4%	24	27.3%	238	21.0%	0.175	1.43	0.87e 2.30	0.151
Cardiovascular risk factors										
Hypertension	957	78.3%	78	88.6%	879	77.4%	0.015	2.78	1.16e 4.46	0.016
Dyslipidemia	727	59.4%	51	58.0%	676	59.6%	0.830			
Diabetes	349	28.5%	27	30.7%	322	28.4%	0.625			
Smoking	693	56.7%	44	50.0%	649	57.2%	0.412			
BMI > 30	246	20.1%	17	19.3%	229	20.2%	0.847			
Co-Morbidities										
Severe renal insufficiency	515	42.1%	47	53.4%	468	41.2%	0.048	1.95	0.99e 3.82	0.052
COPD	48	3.9%	4	4.5%	44	3.9%	0.773			
Coronary artery disease	413	33.8%	33	37.5%	380	33.5%	0.483			
Supraventricular dysrhythmia	112	9.2%	10	11.4%	102	9.0%	0.445			
PAD	289	23.6%	22	25.0%	267	23.5%	0.794			
Contralateral carotid surgery	145	11.9%	4	4.5%	141	12.4%	0.025	0.34	0.12e 0.93	0.037
Clinical										
Symptomatic	337	27.6%	29	33.0%	308	27.1%	0.266			
TIA-Amaurosis	174	14.2%	13	7.5%	161	14.2%				
CVA	163	13.3%	16	9.8%	147	13.0%	0.370			
Time symptoms to surgery < 15 days	68	5.6%	9	10.2%	59	5.2%	0.047	1.86	0.89e 3.88	0.096
Contralateral carotid										
Normal	908	74.2%	56	63.6%	852	75.1%				
Stenosis 50e 70%	156	12.8%	7	8.0%	149	13.1%	< 0.001	1.58	0.94e 2.67	0.082
Stenosis 70e 99%	77	6.3%	4	4.5%	73	6.4%		0.86	0.38e 1.96	0.730
Occlusion	82	6.7%	21	23.9%	61	5.4%		6.03	2.91e 12.48	< 0.001

BMI, body mass index; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischemic attack.

72.8 ± 9 years (range 44e 98). Group S included 36 women (40.9%), and group C included 255 women (22.5%, P < 0.001). Patients in group S were significantly older than those in group C (75.6 ± 7.8 years vs. 72.6 ± 9.4 years, P < 0.001). Patients aged > 80 years accounted for 21.4% of the total population with no difference between the groups.

Risk Factors and Comorbidities

The groups were comparable in terms of cardiovascular risk factors (dyslipidemia, diabetes, smoking, and obesity) except for systemic arterial hypertension (AHT), which was more frequent in group S (88.6% vs. 77.44%; P ¼ 0.015).

Concerning comorbidities, group S contained a greater proportion of patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula < 30 mL/min; 53.4% vs. 41.2%; P ¼ 0.048) and a smaller proportion of patients with a history of contralateral carotid surgery (4.5% vs. 12.4%; P ¼ 0.025).

Neurovascular Symptoms

The stenosis was symptomatic in 337 patients (27.6%) and asymptomatic in 886 patients (72.4%) with no difference between groups. A shunt was inserted in 29 of 337 (8.6%) symptomatic patients and in 59 of 886 (6.7%) asymptomatic patients (P ¼ 0.146). The symptoms presented were TIA or amaurosis fugax in 174 cases (14.2%) and CVA in 163 cases (13.3%). For the 337 patients with symptomatic carotid stenosis, the mean time between the neurologic accident and the surgery was 73 days. Early surgery (delay between symptom and surgery < 15 days) was performed in 68 patients (5.6%), 9 in group S (10.2%) and 59 (5.2%) in group C (P ¼ 0.047).

Table II. Data from preoperative Doppler ultrasound

	Group S n ¼ 88 mean ± SD	Group C n ¼ 1135 mean ± SD	P-value	Univariate analysis OR	[95% CI]	P-value
Ipsilateral						
Common carotid artery (CCA)						
Flow	757.1 ± 291.1	692.6 ± 264.9	0.039	1.001	1.00e 1.01	0.041
Resistance index	0.77 ± 0.11	0.79 ± 0.08	0.022	0.96	0.94e 0.99	0.023
Internal carotid artery						
% of stenosis ECST	77.0% ± 7.6%	78.5% ± 7.2%	0.124	0.98	0.94e 1.01	0.124
Vertebrale en V1						
Flow	168.9 ± 102.8	158.5 ± 92.3	0.425			
Resistance index	73,9% ± 10,8	71,0% ± 10,1	0.084	1.024	0.99e 1.05	0.057
Contralateral						
Common carotid artery						
Flow	696.5 ± 298.0	814.7 ± 285.5	< 0.001	0.99	0.98e 0.99	< 0.001
Resistance index	0.81 ± 0.08	0.77 ± 0.08	< 0.001	1.05	1.02e 1.08	< 0.001
Internal carotid artery						
% of stenosis ECST (n¼233)	66.9 ± 11.1%	65.4% ± 10.1%	0.879			
Vertebral V1 segment						
Flow	134.5 ± 68.0	153.9 ± 95.1	0.130	0.99	0.99e 1.01	0.128
Resistance index	0.73 ± 0.11	0.72 ± 0.11	0.356			
Flow ipsilateral CCA/Flow (ipsi + contralateral) CCA	0.52 ± 0.12	0.46 ± 0.11	< 0.001	1.053	1,03e 1,07	< 0.001

CCA, common carotid artery; CI, confidence interval; ECST, European Carotid Surgery Trial; OR, odds ratio.

At univariate analysis, the factors associated with a carotid shunt were female sex (odds ratio [OR] ¼ 2.41, 95% confidence interval [CI]: 1.54e 3.78, P < 0.001), systemic arterial hypertension (OR ¼ 2.478, 95% CI: 1.16e 4.46, P ¼ 0.016), and 1 factor against the likelihood of a carotid shunt, a history of contralateral carotid surgery (OR ¼ 0.34, 95% CI: 0.12e 0.93, P ¼ 0.037). The data are presented in Table I.

Preoperative Assessment of the Carotid Arteries

See (Tables I and II). A Doppler ultrasound scan was performed in all patients and was completed by an angioscan in 857 cases (70.1%), by angioe magnetic resonance imaging in 245 cases (20.0%), and by arteriography in 19 cases (1.5%).

Ipsilateral Carotid. The mean stenosis of the operated carotid was 77.0 ± 7.6% in group S and 78.5 ± 7.2% in group C (P ¼ 0.124).

The mean flow in the ipsilateral common carotid artery was 757.1 ± 291.1 mL/sec in group S and 692.6 ± 264.9 mL/sec in group C (P ¼ 0.039). The resistance index of this artery was 0.77 ± 0.11 in group S and 0.79 ± 0.08 in group C (P ¼ 0.022).

There was no difference between the groups for either flow or the resistance index in the ipsilateral vertebral artery.

Contralateral Arteries. Examination showed stenosis > 50% or occlusion in the contralateral carotid in 315 cases (25.8%), 32 in group S (36.4%) and 283 in group C (24.9%, P < 0.001). The contralateral carotid harbored a stenosis estimated at 50 to 70% in 156 cases (12.8%), a stenosis > 70% in 77 cases (6.3%), and an occlusion in 82 cases (6.7%), of which 21 were in group S (23.9%) and 61 were in group C (5.4%, P < 0.001).

The mean percentage of contralateral carotid stenosis (n ¼ 233) was 65.4 ± 10.2% with no difference between the groups. At univariate analysis, occlusion of the contralateral carotid artery was significantly more frequent in group S (OR ¼ 6.03, 95% CI: 2.91e 12.48, P < 0.001).

The mean flow in the contralateral common carotid artery was 696.5 ± 298.0 mL/sec in group S and 814.7 ± 285.5 mL/sec in group C (P < 0.001). The resistance index in this artery was 0.81 ± 0.08 in group S and 0.77 ± 0.08 in group C (P < 0.001).

There was no difference between the groups for either flow or resistance index in the contralateral vertebral artery.

Morbidity and Mortality at 30 Days

The mean duration of hospitalization was 3.6 ± 13 days. Eleven patients (0.9%) died. Three died as a result of postoperative hemorrhagic CVA.

Table III. Criteria associated with the use of a carotid shunt in multivariate analysis: logistic regression coefficients in final model developed

	Categories	Coefficients ± SE	P	Coefficients shrunk	Scores
Gender	Female (ref: male)	0.851 ± 0.259	< 0.001	0.7791	4
Contralateral flow (mL/min)	619e 2567 (ref: < 619)	À0.452 ± 0.275	0.09	À0.4145	À2
Age	! 75 years (ref: < 75 years)	0.505 ± 0.255	0.05	0.4623	2
Hypertension	Yes (ref: No)	0.784 ± 0.393	0.05	0.7179	4
Contralateral carotid surgery	Yes (ref: No)	À1.212 ± 0.620	0.05	À1.1102	À6
Contralateral occlusion	Yes (ref: No)	1.728 ± 0.358	< 0.001	1.5835	8

Shrinkage regression coefficients are calculated with a slope of calibration plot at internal validation (0.9242).

Table IV. Predictive score for a shunt

Items	SCORE		
Demography			
Age ! 75	2		
Woman	4		
Clinical			
Systemic arterial hypertension	4		
History of contralateral carotid surgery	À6		
preoperative duplex scan			
Contralateral carotid occlusion	8		
Contralateral carotid flow > 619ml/min	À2		Shunt probability
	TOTAL	< 5	6%
		< 9	6.1% e 15%
		! 9	> 15%

Five died of postoperative cardiogenic shock. One patient treated with anticoagulant therapy for supraventricular rhythm disturbances died of traumatic cerebral hemorrhage after falling on the evening after the intervention. One patient with terminal renal failure died 13 days after the surgery from septicemia due to Escherichia coli from the gastrointestinal tract. Finally, 1 patient treated with anticoagulants died 72 hours after the intervention of suffocating hematoma.

Eighteen patients (1.5%) suffered a neurologic accident. These included 12 asymptomatic patients and 6 symptomatic patients (4 CVA, 1 TIA, 1 amaurosis fugax). Emergency Doppler ultrasound for these 18 patients showed carotid thrombosis requiring immediate redo surgery in 8 patients, of whom only 1 recovered completely. The 10 patients without carotid thrombosis suffered from a hemorrhagic accident confirmed by cerebral scan; the accident was fatal in 3 patients. The combined stroke/mortality rate at 30 days was 1.8%.

Predictive Score for a Shunt

The variables retained after multivariate analysis were age, sex, blood flow in the contralateral common carotid artery, systemic AHT, a history of contralateral carotid surgery, and occlusion of the internal contralateral carotid artery. The results of the multivariate analysis are presented in Table III.

Every variable was attributed a score as follows (see Table IV):

- Female sex: 4 points
- Age ! 75 years: 2 points
- Systemic arterial hypertension: 4 points
- History of contralateral carotid surgery: e 6 points
- Occlusion of the contralateral carotid: 8 points
- Flow in the contralateral common carotid artery > 619 mL/sec: e 2 points

Depending on the total number of points, we established 3 groups with varying degrees of likelihood for a carotid shunt under locoregional anesthesia:

- Score < 5 points: low likelihood of a shunt: 6%
- Score 5 to < 9 points: intermediate likelihood of a shunt, between 6.1% and 15%
- Score ! 9 points: high likelihood of a shunt: > 15%

of the contralateral internal carotid artery and moderate (50e 79%) ipsilateral carotid stenosis were associated with intolerance to clamping.[28] For Ballota et al, the predictive factors for shunt use were moderate stenosis (< 80%) of the ipsilateral carotid, occlusion of the contralateral internal carotid, symptomatic carotid stenosis, and a history of CVA.[29] In our study, although there was a strong correlation between occlusion of the contralateral internal carotid artery and shunt use, the degree of stenosis of the ipsilateral carotid did not appear as a predictive factor.

For the management of symptomatic carotid stenosis, certain authors recommend systematic shunting.[30] For Ballotta et al, symptomatic lesions were associated with increased shunting, but this was not the case for the series of Tan et al.[29] In our series, although shunts were slightly more frequent in surgery for symptomatic stenosis, notably in the case of early management, the correlation was not confirmed at univariate analysis. There is therefore no evidence to suggest that shunts should be used systematically in such patients. Only a study on the rate of selective shunting in a larger number of symptomatic patients benefiting from early management could provide clear answers on this issue.

In our series, the other variables independently correlated with the use of a shunt were female sex and old age. It would also be interesting to analyze the impact of systemic arterial pressure at the time of carotid clamping. In our series, clamping was systematically performed after arterial systolic pressure had been adjusted > 130 mm Hg.

Including Doppler ultrasound data in our analysis allowed us to identify another factor associated with carotid shunting: blood flow in the contralateral common carotid artery, which had a moderate protective effect when it was > 619 mL/sec. When flow in this artery is low, shunting is more frequent. This may be explained by the fact that when there is sufficient flow in the contralateral artery, and provided that the circle of Willis is functional, there is adequate cerebral perfusion; on the contrary, when the flow is low, blood supply by collateral pathways is inadequate. One limitation of this study, therefore, was the absence of any analysis of the morphology and functional status of the circle of Willis on the preoperative angioscan. Analysis of collateral supply during carotid clamping, notably the permeability of anterior and posterior communicating arteries, may lead to better understanding of the mechanisms involved in intolerance to clamping.

We propose here a predictive score to assess the need for a shunt that uses the 6 variables that were significant at univariate analysis. For every variable, we determined a score (negative if the variable had a protective effect), and we divided the patients into 3 groups according to their scores to identify procedures with a low, intermediate, or high likelihood of shunting. This score, which was shown to be valid in our series, could be used retrospectively in a wider, multicenter setting to verify its validity, refine the various parameters, and establish their predictive value. A prospective study would be useful to calculate the sensitivity of this score, which may lead to a better understanding of the mechanisms that underlie intolerance to carotid clamping.

CONCLUSION

Clinical surveillance during carotid clamping in surgery for cervical carotid stenosis under locoregional anesthesia, and the selective insertion of a shunt in cases of neurologic impairment onset is a safe technique that provides good results quickly. Inserting a shunt carries its own complications and hampers the remainder of the intervention.

We have established the first version of a score that predicts the need for a shunt by studying all the factors associated with intolerance to clamping. The relevance of this score, validated in our series, must be confirmed by studies with a larger number of patients. Analysis of factors associated with the use of a shunt will lead to a better understanding of the mechanisms that underlie intolerance to clamping, and the use of a score that predicts the need for a shunt will allow teams to prepare the surgical intervention more appropriately. This score, once validated by larger studies, may provide teams performing CEA under general anesthesia with an additional tool to predict the likelihood of intolerance to clamping.

REFERENCES

1. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;37(Suppl. 4):1e 19.
2. Bond R, Rerkasem K, Counsell C, et al. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD000190.
3. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, et al. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. J Vasc Surg 1998;27:329e 34. discussion 335e 337.
4. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, et al. Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. J Vasc Surg 2002;35:1114e 22.

5. Pulli R, Dorigo W, Barbanti E, et al. Carotid endarterectomy with contralateral carotid artery occlusion: is this a higher risk subgroup? Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:63e 8.
6. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, et al. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:539e 45.
7. Whitley D, Cherry KJ Jr. Predictive value of carotid artery stump pressures during carotid endarterectomy. Neurosurg Clin N Am 1996;7:723e 32.
8. Padayachee TS, Gosling RG, Bishop CC, et al. Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. Br J Surg 1986;73:98e 100.
9. Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. Stroke 1993;24: 1098e 9.
10. Tamaki T, Yoji N, Saito N. Distal cervical carotid artery dissection after carotid endarterectomy: a complication of indwelling shunt. Int J Vasc Med 2010;816937.
11. Loftus CM, Dyste GN, Reinarz SJ, Hingtgen WL. Distal cervical carotid dissection after carotid endarterectomy: a complication of indwelling shunt? Neurosurgery 1986;19:441e 5.
12. Fisher DF Jr. Proximal shunt dissection: a potential problem in carotid endarterectomy. Tex Heart Inst J 1986;13:175.
13. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:316e 20.
14. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosisd Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Radiology 2003;229:340e 6.
15. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70e 99%) or with mild (0e 29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet 1991;337:1235e 43.
16. Steyerberg E. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. New York: Springer, 2009.
17. Voegele LD, Gross A, Prioleau WH Jr, Hairston P. The use of shunts in patients undergoing bilateral carotid endarterectomies. Help or hindrance? Am Surg 1983;49:234e 7.
18. Frawley JE, Hicks RG, Gray LJ, Niesche JW. Carotid endarterectomy without a shunt for symptomatic lesions associated with contralateral severe stenosis or occlusion. J Vasc Surg 1996;23:421e 7.
19. Boontje AH. Carotid endarterectomy without a temporary indwelling shunt: results and analysis of back pressure measurements. Cardiovasc Surg 1994;2:549e 54.
20. Baracchini C, Ballotta E. Routine electroencephalographic monitoring for selective shunting in carotid surgery. Am J Surg 2006;192:409e 10.
21. Nguyen TQ, Lind L, Harris EJ Jr. Selective shunting during carotid endarterectomy. Vascular 2005;13:23e 7.
22. Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD000190.
23. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, et al. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. Neurosurgery 2007;61:1170e 6. discussion 1176e 1177.
24. Ballotta E, Da Giau G. Selective shunting with eversion carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2003;38:1045e 50.
25. Aburahma AF,, Stone PA, Hass SM, et al. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. J Vasc Surg 2010;51:1133e 8.
26. Aburahma AF,, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2011;54:1502e 10.
27. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomyd an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;65:794e 801.
28. Tan TW, Garcia-Toca M, Marcaccio EJ Jr, et al. Predictors of shunt during carotid endarterectomy with routine electroencephalography monitoring. J Vasc Surg 2009;49: 1374e 8.
29. Ballotta E, Saladini M, Gruppo M, et al. Predictors of electroencephalographic changes needing shunting during carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg 2010;24:1045e 52.
30. Green RM, Messick WJ, Ricotta JJ, et al. Benefits, shortcomings, and costs of EEG monitoring. Ann Surg 1985;201:785e 92.

3) Discussion

L'utilisation d'un shunt au cours de la chirurgie carotidienne permet de prévenir le risque d'AVC par bas débit cérébral, mais sa mise en place n'est pas dénuée de risque, et ne prévient pas du risque d'AVC par emboles ou par dissection carotidienne. Il n'existe pas de données concernant le taux de complication du shunting, mais on trouve dans la littérature plusieurs cas rapportés d'accident de perfusion cérébrale ou de lésion de l'artère carotide liée à la mise en place de shunt.[183-187] De plus, les temps chirurgicaux d'endarterectomie et de reconstruction du bulbe carotidien semblent techniquement moins aisés sous shunt. Plusieurs équipes proposent de n'avoir jamais recours au shunt, avec de bons résultats [165, 188] mais en l'absence d'étude randomisée il est difficile de proposer ce genre de prise en charge. Le shunting sélectif, en opposition au shunting systématique (routine), doit donc en principe permettre de réduire les complications liées au shunt.

Dans cette étude, nous avons cherché à identifier des facteurs associés à la nécessité de recours au shunt dans les endarterectomies carotidiennes sous anesthésie locorégionale. A partir de ces facteurs corrélés au shunt, nous proposons un score prédictif d'intolérance au clampage, pour permettre de mieux préparer le geste chirurgical et d'optimiser le shunting sélectif.

Plusieurs études ont montré que le shunting sélectif, basé sur des critères électro-encéphalographiques, échographique, clinique ou hémodynamique était une méthode efficace et sûre. [157, 189-194] Une revue de la littérature d'Aburahma et al. conclut à l'absence de différence en termes d'AVC peri opératoires entre les méthodes de shunting sélectif et le shunting de routine. Cette même revue de la littérature montre des taux de shunt entre 10% et 24% dans les séries avec monitoring EEG, entre 10% et 19.1% dans les séries utilisant le Doppler trans-crânien, entre 7% et 21% en utilisant la pression carotidienne résiduelle, entre 4.5% et 17% dans les séries utilisant les potentiels évoqués somesthésiques, et entre 7% et

11.5% en utilisant la surveillance clinique sous anesthésie loco-régionale.[195]Notre choix s'est porté sur une surveillance clinique des patients opérés sous anesthésie locorégionale avec mise en place d'un shunt en cas d'apparition de troubles neurologiques. Cette méthode simple d'évaluation de la tolérance au clampage permet de ne mettre en place un shunt qu'en cas de troubles neurologiques et de vérifier que la perfusion cérébrale est corrigée après mise en place du shunt. Avec un taux global de shunt de 7.2%, notre série est comparable aux autres séries de la littérature utilisant la surveillance clinique comme monitoring de la fonction cérébrale. [195]

La population étudiée est conforme à la population prise en charge pour sténose carotidienne dans la littérature, avec notamment une forte proportion de sujet masculin avec l'HTA comme facteur de risque prédominant. Notre méthode chirurgicale et nos critères de mise en place de shunt se sont révélés être efficaces avec des taux d'AVC et de décès à 30 jours conformes aux recommandations des sociétés savantes et aux données de la littérature. [5]

D'autres études ont analysé les facteurs associés au shunt carotidien. Tan et al. ont montré que les lésions de l'artère carotide interne controlatérale, les degrés modérés (50-79%) de sténose carotidienne ipsilatérale étaient associés à une intolérance au clampage sous anesthésie générale, sous monitoring électro-encéphalographique.[196] Pour Ballota et al., les facteurs prédictifs de pose de shunt étaient une sténose modérée de la carotide ipsilatérale (<80%), l'occlusion carotide interne controlatérale, le caractère symptomatique de la sténose carotidienne et un antécédent d'AVC.[197] Dans notre étude, si l'occlusion de l'artère carotide interne controlatérale est également fortement corrélée à la pose de shunt, le degré de sténose de la carotide ipsilatérale n'apparait pas comme un facteur prédictif.

Pour la prise en charge des sténoses carotidiennes symptomatiques, certains auteurs recommandent un shunting systématique.[198] Le caractère symptomatique de la lésion est

associé à une augmentation du taux de shunt pour Ballotta et al mais n'est pas retrouvé dans la série de Tan et al. [197] Si dans notre série le recours au shunt a été un peu plus fréquent dans les chirurgies des sténoses symptomatiques, notamment lors d'une prise en charge précoce, cette influence n'a pas été confirmée en analyse univariée. Aucun argument ne nous permet donc de proposer un shunt systématique pour ces patients. Seule une étude du taux de shunt sélectif comportant un effectif plus grand de patients symptomatiques pris en charge précocement pourrait amener des éléments de réponse plus précis.

Les autres données cliniques indépendamment corrélées au shunt dans notre série ont été le sexe féminin, et l'âge avancé. Il serait également intéressant d'analyser l'influence de la pression artérielle systémique au moment du clampage carotidien. Dans notre série, le clampage a été réalisé systématiquement après ajustement de la pression artérielle au dessus d'une pression systolique à 130mmHg.

L'ajout des données de l'échographie doppler à notre analyse nous a permis d'identifier un autre facteur associé au shunt carotidien : le débit mesuré dans l'artère carotide commune controlatérale qui assure un effet protecteur modéré quand il est supérieur à 619ml/sec. Si ce débit est effondré, le shunt est alors plus fréquent. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un débit controlatéral doit permettre, si le polygone de Willis est fonctionnel, d'assurer une meilleure perfusion en cas de clampage homolatéral. Il apparaît alors une limite de cette étude, qui est l'absence d'analyse du polygone de Willis sur un angioscanner préopératoire. Une analyse des voies de suppléances lors du clampage carotidien, et notamment de la perméabilité des artères communicantes antérieures et postérieures permettrait de mieux comprendre les mécanismes de l'intolérance au clampage.

D'une façon originale, nous proposons ici un score prédictif de shunt en utilisant les 6 items significatifs en analyse univariée. Pour chaque item nous avons associé un score (négatif si le

facteur est protecteur) et nous avons divisé les patients en 3 groupes en fonction du score pour identifier les procédures à risque faible, intermédiaire et haut de shunt. Ce score, vérifié dans notre série, pourrait idéalement être utilisé de façon rétrospective à plus grande échelle dans un cadre multicentrique, pour vérifier sa pertinence, et affiner les items et leur valeur prédictive. Une étude prospective pourra quant à elle permettre de calculer la sensibilité de ce score.

A notre sens, l'anticipation d'un risque élevé de shunt avant une intervention sous anesthésie loco-régionale, permet à l'ensemble de l'équipe d'augmenter sa vigilance au moment du clampage et d'améliorer la qualité du geste chirurgical. Enfin, ce type de score pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes d'intolérance au clampage carotidien.

La surveillance clinique pendant le clampage carotidien au cours de la chirurgie des sténoses carotidiennes cervicales sous anesthésie loco régionale, et la mise en place sélective d'un shunt en cas d'apparition de troubles neurologiques est une méthode sûre qui offre de bons résultats précoces. Le shunt possède une morbidité propre et gêne la réalisation de l'intervention.

Nous avons établi un score prédictif de nécessité de shunt, en étudiant l'ensemble des facteurs d'intolérance au clampage, et qui comprend 6 critères (le sexe, l'âge, l'HTA, un antécédent de chirurgie carotidienne controlatérale, une occlusion carotidienne controlatérale, le débit dans l'artère carotide commune controlatérale). La pertinence de ce score, validé sur notre série, doit être confirmée et ajustée à plus grande échelle. L'analyse des facteurs associés au shunt permet de mieux comprendre les mécanismes de l'intolérance au clampage, et l'utilisation d'un score prédictif de shunt permettra de mieux préparer l'intervention chirurgicale.

E. Influence du délai de prise en charge chirurgicale d'une sténose carotidienne symptomatique (Ann VascSurg – en révision)

1) Introduction

La chirurgie carotidienne dans la phase aiguë d'un AVC ischémique a longtemps été considérée comme dangereuse en raison des risques de syndrome de revascularisation avec hémorragie intracérébrale et a été pratiquement abandonnée à la suite de mauvais résultats rapportés dans les années soixante et soixante-dix[199].

Empiriquement, la chirurgie des sténoses carotidiennes symptomatiques était alors effectuée avec un délai minimal après l'accident neurologique (6 semaines en général), afin de permettre la cicatrisation de parenchyme cérébral[200, 201]. Cette stratégie a été récemment reconsidérée.

Une analyse combinée des études NASCET et ECST en 2004 a montré que le bénéfice de la chirurgie pour sténose carotidienne symptomatique en complément du traitement médical optimal était plus important chez les hommes, en particulier après 75 ans, et quand la chirurgie carotidienne été réalisée moins de 2 semaines après l'apparition des symptômes[86].La difficulté est de déterminer quels patients bénéficieront d'une revascularisation. Au cours des dernières années, à la suite des travaux pionniers de Rothwell et coll., plusieurs publications ont montré l'intérêt de la chirurgie carotidienne précoce après un accident neurologique.[43, 86, 199, 202-205] Le but de l'intervention est de prévenir le risque de récidive d'AVC, risque majeur pendant les deux semaines suivant l'événement initial. Les recommandations actuelles ont tendance à favoriser une chirurgie précoce. [2, 199]

Depuis 2009, suite à une revue de la littérature qui nous a encouragé à modifier nos pratiques, nous avons mise en place une prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de

sténose carotidienne symptomatique, en collaboration avec l'Unité d'urgence neuro-vasculaire de l'hôpital. Pour les patients porteurs d'une sténose de la carotide ipsilatérale supérieure à 50%, neurologues et chirurgiens posent ensemble l'indication d'une chirurgie précoce après l'événement neurologique. Ce type de prise en charge a suscité de nombreuses craintes quant au risque de voir augmenter le nombre de complications péri-opératoires [201, 206, 207].

Le but de cette étude a été d'évaluer l'influence du délai entre les symptômes et la chirurgie sur le taux combiné de morbi-mortalité post-opératoire, et d'analyser l'impact réel sur notre pratique de la modification de la gestion des patients symptomatiques.

2) Patients et méthode

Population

En utilisant notre base de données, nous avons récupérés les données de tous les patients opérés d'une sténose carotidienne dans notre service du 1er Janvier 2003 au 31 Décembre 2012. Nous avons effectué une analyse rétrospective des patients opérés d'une sténose carotidienne symptomatique au cours de cette période.

En fonction du délai entre l'événement neurologique et la chirurgie, trois groupes ont été constitués:

- Chirurgie précoce – Early Surgery Group (ESG, délai de prise en charge chirurgicale ≤ 15 jours)

- Chirurgie différée – Deferred Surgery Group (DSG, délai de prise en charge chirurgicale entre 2 et 6 semaines après l'accident neurologique)

- Chirurgie tardive – Late Surgery Group (LSG, délai de prise en charge chirurgicale entre 6semaines et 6 mois après l'accident neurologique).

Afin d'évaluer la modification de prise en charge à compter de 2009, les patients ont également été divisés sur deux périodes de 2003 à 2008 (période A) et de 2009 à 20012 (période B).

Les données suivantes ont été analysées : les données démographiques (âge, sexe , taille et poids), les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, HTA, le diabète , la dyslipidémie , l'obésité) , les comorbidités associées, les symptômes neuro-vasculaires, les données per-opératoires (nécessité de recours à un shunt) et les événements post-opératoires à 30 jours.

Technique chirurgicale

La chirurgie carotidienne a été réalisée principalement sous anesthésie locorégionale, sauf en cas de refus du patient, ou s'il était impossible de surveiller l'état clinique du patient en raison d'une hémiplégie sévère ou d'une aphasie. La surveillance per-opératoire de l'état cérébral consistait en un monitoring du membre supérieur controlatéral (jauge de pression dans la main controlatérale, ou dans les deux mains dans les cas de sténose carotidienne bilatérale> 70%) et une surveillance de la vigilance toutes les 10 minutes au cours de l'intervention, et toutes les 5 minutes pendant le clampage carotidien.

L'intolérance au clampage a été définie comme l'apparition, au cours du clampage carotidien, d'une perte de conscience, d'une agitation, d'une altération de la fonction motrice du membre supérieur persistant après ajustement de la pression artérielle. En cas d'intolérance persistante après la correction de l'hypotension possible, un shunt De Bakey a été mis en place. Le choix de la technique de chirurgie carotidienne a été laissé à la discrétion du chirurgien.

Le résultat de la chirurgie a été évalué à l'aide d'un écho-Doppler le lendemain de l'intervention. Tous les patients ont été revus deux mois après l'intervention pour une évaluation clinique et un examen écho-Doppler.

Une enquête téléphonique auprès des patients, de leur famille et de leurs médecins a permis de collecter les données à long terme quand à la survie et à la survenu d'événements neurologiques ou cardio-vasculaires dans le suivi.

Critères de jugement

Nous avons dans un premier temps analysé l'influence du délai entre les symptômes et la chirurgie sur les complications post-opératoires, en comparant les résultats des entre les trois groupes de prise en charge.

Dans une deuxième partie, nous avons analysé les conséquences de la modification de nos pratiques, en comparant nos résultats entre les deux périodes.

Le critère principal était l'incidence des événements neurologiques (AVC ou un AIT), des infarctus du myocarde (IDM) et des décès dans les 30 jours suivant l'opération ou pendant l'hospitalisation en cas de séjour prolongé.

Les critères de jugement secondaires on été les taux de survie et de survie sans AVC à long terme.

Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne ou médianes lorsque la répartition n'était pas gaussienne.

Les trois groupes ont été comparés en analyse univariée en utilisant le test du chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et l'analyse de variance (ANOVA) pour les variables continues. Les résultats avec une valeur de $p<0,05$ ont été considérées comme significatives.

Les données concernant le suivi ont été analysées à partir des tables de survie (Kaplan-Meier) en termes de décès et d'AVC, et les résultats dans les groupes ont été comparés à l'aide d'un test du log-rank.

3) Résultats

PARTIE 1 : INFLUENCE DU DELAI SYMPTOME-CHIRURGIE SUR LES RESULTATS DE LA CHIRURGIE

Population.

Entre le 1er Janvier 2003 et le 31 Décembre 2012, nous avons réalisé 417 endartériectomies pour sténose carotidienne symptomatique et 1083 endartériectomies pour sténose carotidienne asymptomatique. Pour les patients symptomatiques, la chirurgie a été effectuée dans les 2 semaines qui suivent l'apparition des symptômes dans 37,9 % des cas (ESG, n = 158), entre 2 et 6 semaines dans 18,9 % des cas (DSG, n = 79) et entre 6 semaines et 6 mois dans 43,2 % des cas (LSG, n = 180). Les données démographiques et les comorbidités dans les trois groupes sont présentées dans le tableau 1.

		Sténoses carotidiennes symptomatiques (n=417)						
		chirurgie précoce (ESG) (≤15 days)		Chirurgie différée (DSG) (16 - 42 days)		Chirurgie tardive (LSG) (> 42 days)		
nombre de patients (% de la population totale)		158	37.9%	79	18.9%	180	43.2%	*p*
		n	%	n	%	n	%	
Démographie	Hommes	116	73.4%	53	67.1%	136	75.6%	*0.365*
	Moy. d'âge (ans)	73.8±10 [47-92]		73.8±11 [44-98]		73.1±9.6[47-93]		*0.768*
Facteurs de risque cardiovasculaire	BMI > 30	25	15.8%	10	12.7%	34	18.9%	*0.440*
	Tabagisme actif	29	18.4%	14	17.7%	22	12.2%	*0.254*
	HTA	133	84.2%	64	81.0%	134	74.4%	*0.081*
	Dyslipidemie	106	67.1%	42	53.2%	89	49.4%	***0.004***
	Diabète	38	24.1%	26	32.9%	50	27.8%	*0.348*
Comorbidities	Insuffisance rénale sévère	11	7.0%	5	6.3%	16	8.9%	*0.478*
	Age > 80 ans	56	35.4%	27	34.2%	51	28.3%	*0.344*
	BPCO	7	4.4%	2	2.5%	7	3.9%	*0.772*
	Coronaropathie	29	18.4%	17	21.5%	40	22.2%	*0.665*
	AOMI	18	11.4%	14	17.7%	24	13.3%	*0.403*
	Occlusion controlatérale	10	6.3%	7	8.9%	13	7.2%	*0.880*

Table 1: Facteurs de risque cardio-vasculaire et comorbidités

BMI, Body Mass Index; BPCO, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'évaluation préopératoire du parenchyme cérébral et l'évaluation du degré de sténose carotidienne a été réalisée par IRM chez 57 patients (13,7%) et par tomodensitométrie chez 360 patients (86,3 %). Les 3 groupes étaient comparables en termes de variables démographiques, de facteurs de risque cardiovasculaires et de comorbidités. La seule différence significative concernait l'existence d'une dyslipidémie (plus fréquente dans le groupe chirurgie précoce (67,1 %) que dans le groupe chirurgie différée (53,2 %) et le groupe de chirurgie tardive (49,4 %), p = 0,004).

Symptomatologie neurovasculaire.

Le délai moyen entre l'événement neurologique et la chirurgie a été de 7,7 jours ± 3,8 [1-15] dans le groupe chirurgie précoce, de 28,3 jours ± 8,6 [16-42] dans le groupe chirurgie différée, et de 89,4 jours ± 36,7 [43-180] dans le groupe chirurgie tardive.

Les types d'événements neurologiques sont présentés dans le tableau 2.Il n'y avait aucune différence entre les groupes concernant le type de symptôme initial (AVC : 50.6%, AIT : 36.7% ou amaurose : 12.7%). Les AVC (n = 221) ont donné lieu à des séquelles importantes (Rankin ≥ 3) dans 43 cas (19,5%), des séquelles mineures (Rankin<3) dans 114 cas (51,6%) et ont été complètement résolutifs dans 64 cas (29,0%), sans différence entre les groupes.

	Sténoses carotidiennes symptomatiques (n=417)						
	chirurgie précoce (ESG) (≤15 days)		Chirurgie différée (DSG) (16 - 42 days)		Chirurgie tardive (LSG) (> 42 days)		
	n=158		n=79		n=180		
Délai moyen symptome-chirurgie (jours)	7.7 ± 3.8 [1-15]		28.3 ± 8.6 [16-42]		89.4 ± 36.7 [43-180]		
Type de symptome							*p*
AVC	80	50.6%	37	46.8%	104	57.8%	*0.430*
majeur(Rankin ≥ 3)	*12*	*15.0%*	*5*	*13.5%*	*26*	*25.0%*	
mineur(Rankin < 3)	*44*	*55.0%*	*19*	*51.4%*	*51*	*49.0%*	*0.102*
Totallement regressif en moins de 8 jours	*24*	*30.0%*	*13*	*35.1%*	*27*	*26.0%*	
AIT	58	36.7%	33	41.8%	55	30.6%	*0.430*
Amaurose fugace	20	12.7%	9	11.4%	21	11.7%	*0.430*

Table 2: Symptomatologie neuro-vasculaire

AIT, Accident Ischémique Transitoire

Intervention chirurgicale.

Le degré moyen de la sténose carotidienne opérée a été de 77,7 ± 9,2% dans le groupe chirurgie précoce, 79,8 ± 9,9% dans le groupe chirurgie différée, et 77,8 ± 14,2% dans le groupe chirurgie tardive (p = 0,51).$

La chirurgie a été effectuée sous anesthésie loco-régionale dans 95% des cas, sans aucune différence entre les groupes. En raison d’une intolérance au clampage, un shunt a été nécessaire dans 46 cas (11,0%), sans différence entre les groupes, même s’il existant une tendance vers l'utilisation plus fréquente des shunts dans le groupe chirurgie précoce (chirurgie précoce: 13,9%; chirurgie différée : 8,9%; chirurgie tardive: 9,4%, p = 0,34).

Les techniques chirurgicales de restauration de la bifurcation carotidienne ont été une fermeture sur un patch prothétique (88,1%), une suture directe (7,8%) ou un pontage (3,2%), et ont été utilisés avec une fréquence similaire dans les trois groupes.

Morbi-mortalité à 30 jours

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 2,7 jours [1-62].

Six patients (1,4%) ont présenté un accident vasculaire cérébral post-opératoire, 2 dans le groupe ESG (1,3%), 1 dans le groupe DSG (1,3%) et 3 dans le groupe LSG (1,7%, p = 0,94). Sept patients sont décédés dans les suites de l'opération (1,7%), 3 dans le groupe ESG (1,9%), 2 dans le groupe DSG (2,5%) et 2 dans le groupe LSG (1,1%) (p = 0,69). Les causes de décès ont été un choc septique chez un patient du groupe LSG souffrant d'insuffisance rénale sévère dans LSG (n = 1), trois accident post-opératoire neurologique (un dans chaque groupe), deux chocs septiques à point de départ urinaire et pulmonaire et un choc cardiogénique après infarctus du myocarde chez un patient du groupe ESG (n = 1).

Quatre patients (1,0%) ont présenté un infarctus du myocarde post-opératoire, sans différence entre les groupes. Le TCMM à 30 jours a été de 3,4%, sans différence entre les groupes.

(p = 0,63).

Les complications post-opératoires sont présentées dans le tableau 3.

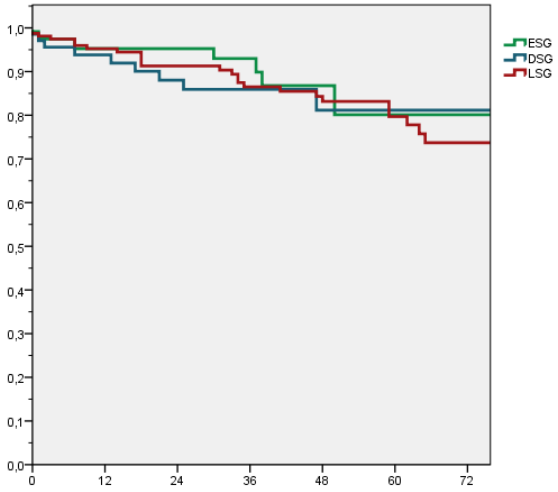
	Total n=417		chirurgie précoce (ESG) n=158		Chirurgie différée (DSG) n=79		Chirurgie tardive (LSG) n=180		
									p
AVC	*6*	1.4%	*2*	1.3%	*1*	1.3%	*3*	1.7%	*0.944*
Décès	*7*	1.7%	*3*	1.9%	*2*	2.5%	*2*	1.1%	*0.689*
IDM	*4*	1.0%	*1*	0.6%	*2*	2.5%	*1*	0.6%	*0.281*
TCMM	3.4%		3.2%		5.1%		2.8%		*0.633*

Table 3: Résultats à 30 jours

IDM : Infarctus Du Myocarde ; TCMM : taux combiné de morbimortalité

Suivi à long terme (Figure 1 and 2)

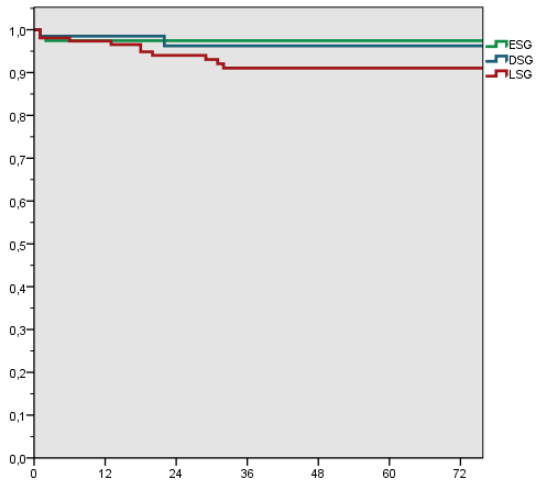
Les taux de survie à 24, 48 et 60 mois ont été respectivement de 95%, 78% et 78% dans le groupe ESG, de 86%, 81% et 81% dans le groupe DSG et de 91%, 83% et 74% dans le groupe LSG (p = 0,78). Les taux de survie sans AVC à 60 mois ont été respectivement de 97% dans le groupe ESG, de 96% dans le groupe DSG et de 91% dans le groupe LSG (p = 0,32).



	Survival Time		Number of Patients at Risk at (time in months)						
	Mean	*95%IC*	*0*	*12*	*24*	*36*	*48*	*60*	*72*
ESG	82,6	[74,2 – 90,98]	118	78	52	30	13	6	2
DSG	84,7	[75,2 – 94,2]	68	50	42	29	15	9	8
LSG	92,7	[85,5 – 99,9]	159	125	112	89	73	45	27

Fig. 1: Courbes de survie de Kaplan-Meier

ESG : Early Surgery Group; DSG: Deferred Surgery Group; LSG : Late Surgery Group



	Survival Time		Number of Patients at Risk at (time in months)						
	Mean	*95%IC*	*0*	*12*	*24*	*36*	*48*	*60*	*72*
ESG	92,6	[89,9 – 95,3]	118	76	50	28	13	6	2
DSG	98,6	[94,1 – 103,2]	68	50	41	28	15	9	8

Fig. 2:Courbe de survie sans AVC de Kaplan-Meier

ESG: Early Surgery Group; DSG: Deferred Surgery Group; LSG : Late Surgery Group

PARTIE 2 : MODIFICATION DE NOS PRATIQUES *(table 4)*

Durant la période A (2003-2008) nous avons pris en charge 217 sténoses carotidiennes symptomatiques (22.3% des sténoses prises en charge) et durant la période B (2009-2012), 200 sténoses symptomatiques (37.9% des sténoses prises en charge). L'âge moyen des deux groupes n'était pas différent (Période A 72.7 ans, Période B 74.3 ans, p=0.108).

En termes de facteurs de risque cardiovasculaire, les patients pris en charge au cours de la période B était plus fréquemment hypertendus et dyslipidémiques (85.% vs 74.2%, p=0.004 et

63% vs 52.2%, p=0.01). Les groupes étaient comparables concernant les comorbidités des patients.

De façon plus fréquente durant la période B, le symptôme lié à la sténose carotidienne était un AVC plutôt qu'un AIT ou une amaurose (61% vs 45.6%, p=0.005). Le délai moyen de prise en charge après le symptôme a été de 66,1 jours avant 2009 et de 26,2 jours après 2009 jours (p<0.001)

Durant la période A une prise charge précoce (<15jours) a été réalisée dans 31 cas (14.3%), et durant la période B dans 127 cas (63.5%).

Le TCMM à 30 jours a été de 3.7% durant la période A et de 3.0% durant la période B (p=0.455).

Les taux de survie à 24 mois ont été de 96% pour les patients de la période A et de 98% pour les patients de la période B (p=0.65).

Les taux de survie sans AVC à 24 mois ont été de 97%pour les patients de la période A et de 98.6% pour les patients de la période B (p=0.37).

		Période A 2003-2008		Période B 2009-2012		
nb de sténoses symptomatiques (% de sténoses prises en charge)		217 (22,3%)		200 (37,9%)		
Démographie	Hommes	156	71.9%	149	74.5%	*0.312*
	Moy d'âge (années)	72.7 ± 10.2 [44-93]		74.3 ± 10.2 [47-98]		*0.108*
Facteurs de risque cardiovasculaire	Tabagisme actif	34	15.7%	31	15.5%	*0.535*
	HTA	161	74.2%	170	85.0%	***0.004***
	Dyslipidemie	111	51.2%	126	63.0%	***0.01***
	Diabète	56	25.8%	58	29.0%	*0.267*
Comorbidités	Insuffisance rénale sévère	19	8.8%	13	6.5%	*0.132*
	BMI > 30	37	17.1%	32	16.0%	*0.438*
	Age > 80 ans	62	28.6%	72	36.0%	*0.065*
	BPCO	5	2.3%	11	5.5%	*0.074*
	Coronaropathie	44	20.3%	42	21.0%	*0.475*
	AOMI	32	14.7%	24	12.0%	*0.249*
Symptomes	Délai symptome-chirurgie	66.1 ± 42.6 [1-178]		26.2 ± 38.0 [1-180]		***<0.001***
	chirurgie précoce (<15 jours)	31	14.3%	127	63.5%	***<0.001***
	AVC	99	45.6%	122	61.0%	
	AIT	85	39.2%	61	30.5%	***0.005***
	Amaurose fugace	33	15.2%	17	8.5%	
Résultats à 30 jours	AVC	5	2.3%	1	0.5%	*0.128*
	Décès	5	2.3%	2	1.0%	*0.259*
	IDM	1	0.5%	3	1.5%	*0.282*
	TCMM	3.7%		3.0%		*0.455*
Suivi	Taux de survie à 24 months	96%		98%		*0.65*
	taux de survie sans AVC at 24 months	97%		98.6		*0.37*

Table 4: Comparaison de la prise en charge des sténoses carotidiennes symptomatiques avant et après modifications de nos pratiques

BMI, Body Mass Index; BPCO, Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive; AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; TCMM, Taux Combiné de Morbi Mortalité

4) Discussion

À la lumière de ces résultats, la chirurgie précoce des sténoses carotidiennes symptomatiques n'a pas modifié nos résultats en termes de morbi-mortalité post-opératoire.

Ces résultats ont été obtenus à partir de données recueillies dans un registre continu et prospectif, qui a inclus tous les patients traités pour sténose carotidienne depuis 2003 dans notre hôpital. L'étude a réuni trois équipes ayant une expertise dans le diagnostic

échographique de la sténose carotidienne[208], dans le traitement chirurgical de ces sténoses[178], et dans l'épidémiologie des AVC.[209, 210] La collaboration entre les acteurs des différentes spécialités impliquées dans la prise en charge de ces patients est primordiale afin de pouvoir assurer les meilleurs soins possibles. Comme maintenant dans de nombreux centres, la création d'unités de soins spécialisées dans le diagnostic, la réalisation et l'interprétation des examens d'imagerie complémentaires et le traitement, médical et chirurgical, est nécessaire à l'optimisation de la prise en charge de ces patients.

La chirurgie précoce des sténoses carotidiennes symptomatiques a longtemps été considérée comme risquée, notamment à cause du risque de transformation hémorragique des lésions ischémiques cérébrales récentes. Une revue rétrospective de Rockman et al sur des interventions menées de 1992 à 2003 retrouvait un taux d'AVC post opératoires significativement plus élevé chez les patients opérés dans les 4 premières semaines (9.4% vs 2.4%, p= 0.003)[207]. Ces résultats sont cependant à discuter aux vues de l'absence de sélection des patients suivant leurs scores neurologiques et les données de leurs examens d'imagerie.

De nombreuses études et méta-analyses ont cependant démontré au cours de ces dernières années que la réalisation d'une chirurgie précoce ne s'accompagnait pas d'un taux accru de complications post opératoires et permettait probablement d'éviter plus de récidives d'AVC[211-213]. L'analyse combinée des études NASCET et ECST a montré que dans les cas de sténose carotidienne symptomatique de plus de 50%, afin de prévenir un nouvel AVC ischémique ipsilatéral dans les 5 ans, et en prenant en compte le risque péri-opératoire d'AVC ou de décès, il faut opérer 5.4 patients si l'intervention a lieu dans les deux semaines qui ont suivi l'événement clinique initial, 10,2 patients si l'opération a lieu entre 2 et 4 semaines après l'événement, 18,2 patients pour les opérations entre 4 et 12 semaines et 125 patients pour les opérations qui ont eu lieu plus de 12 semaines après l'apparition des symptômes. [86]Dans une étude prospective menée de 2008 à 2010, Salem retrouvait un taux d'AVC-décès à 30 jours de

2,4% chez les patients opérés dans les 15 premiers jours [214]. Une série de 62 patients opérés en moyenne à 31,4 heures des symptômes publiée en 2011 ne retrouvait aucune complication neurologique post opératoire, mettant également en évidence une amélioration du score NIHSS[215]. Une sélection stricte des patients y était appliquée, basées sur les données cliniques et d'imagerie cérébrale préopératoire, et est peut être à l'origine de l'absence de complication retrouvée. Rantner et al. retrouvaient en 2011 que la présence sur la TDM cérébrale pré-opératoire de signes d'infarctus constituait un facteur de risque d'évènements neurologiques après l'intervention[216]. Paty avait déjà montré que la taille de la lésion cérébrale augmentait le risque de déficit permanent de 1,7 par centimètre de diamètre(95% CI, 1,1-2,8, p 0,03) [217]. L'analyse de la littérature montre qu'une stricte sélection des patients est nécessaire afin d'identifier ceux tirant le meilleur bénéfice d'une chirurgie précoce [218].

En raison de ces résultats et de ceux publiés par Rothwell et Naylor[43, 205], nous avons modifié notre pratique depuis 2009, et avons décidé de ne plus attendre 6 semaines après un accident vasculaire cérébral avant d'effectuer la chirurgie carotidienne.

Dans notre étude, seuls les patients opérés d'une sténose carotidienne symptomatique, ce qui représente environ un tiers de toutes les opérations, ont été inclus. Le rapport sténose symptomatique/sténose asymptomatique tend à se modifier dans notre équipe avec une augmentation du nombre de sténoses symptomatique, d'une part parce que certaines équipes s'interrogent sur le réel bénéfice de la chirurgie dans les sténoses asymptomatiques[219]et d'autre part parce que la chirurgie des sténose carotidienne symptomatique est maintenant discutée à partir de 50%.

Notre population était comparable à celles de la littérature concernant la distribution des facteurs de risque cardio-vasculaire. Cependant, dans le groupe chirurgie précoce, il y avait plus de patients atteints de dyslipidémie. Contrairement aux patients des groupes chirurgie différée et tardive, ceux du groupe chirurgie précoce n'avait pas encore bénéficié de la

prévention secondaire, donc de l'introduction d'un traitement par statines. De plus, la dyslipidémie est un facteur qui a été inclus dans notre base de donnée au moment de l'intervention chirurgicale et non au moment de l'accident neurologique; dans le groupe chirurgie tardive, ce facteur de risque était peut être présent au moment de l'accident neurologique et sa correction a pu être obtenue dans l'intervalle.

Les données concernant l'intervention chirurgicale proprement dite ont été comparables entre les trois groupes, mais il y avait une tendance à l'intolérance au clampage plus fréquent et une plus grande utilisation de shunts dans le groupe chirurgie précoce. Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'une zone de pénombre autour de la lésion cérébrale ischémique. Même lorsque la vascularisation est maintenue par un cercle de Willis fonctionnel, le clampage de la carotide chez les patients présentant cette zone pénombre est mal tolérée nécessitant un recours au shunt. Ces données n'ont jamais été présentées et il est possible que, avec un plus grand nombre de patients, une différence statistique entre les groupes concernant la proportion de shunts puisse apparaître.

Le TCMM dans les différents groupes a varié de 2,4% à 3,9%.Avec un TCMM global de 2,9% ; notre série est en accord avec les recommandations des sociétés savantes concernant les patients porteurs de sténoses carotidiennes symptomatiques. Là encore, l'analyse d'un plus grand nombre de patients pourra peut être montrer que la chirurgie précoce est associé à un risque accru de complications. Il est donc nécessaire d'être vigilant et de suivre l'évolution de la morbi-mortalité dans les années à venir. Aucune différence significative n'a été retrouvée sur le suivi à long terme des patients dans les différents groupes. Les taux de survie sans récidive d'événement neurologique montrent que l'endartériectomie carotidienne des sténoses symptomatiques conserve son efficacité à long terme, quelque soit le délai de sa réalisation après le symptôme initial. Très peu d'études fournissent les résultats à long terme des

endartériectomies carotidienne précoces. L'étude prospective de Dorigo retrouvait après un suivi de 48 mois un taux de survie sans AVC de 89,7%, les patients ayant été opérés avec un délai moyen de 22,6 heures. [220] Ballota ne mettait en évidence quant à lui aucune récidive de symptomatologie neurologique avec un délai moyen de suivi de 34 mois chez des patients opérés dans les 15 premiers jours [213].

Notre étude, cependant, a un certain nombre de limites, notamment concernant l'analyse rétrospective d'un registre prospectif et l'aspect historique des comparaisons. Les patients traités au début de la série, lorsque la chirurgie a été effectuée précocement seulement de temps en temps, n'ont probablement pas bénéficié d'un traitement médical optimal, notamment l'association antiagrégant plaquettaire et statine pour la prévention de la maladie athéromateuse. Les traitements médicaux donnés à ces patients n'ont pas été colligés, mais il est probable que l'utilisation d'antiplaquettaires et des statines a augmenté au cours des années, et il a été montré que la chirurgie n'a d'intérêt que si elle est associée à un traitement médical optimal. [50, 84]

CONCLUSION

Dans notre expérience, la réduction du délai entre l'accident neurologique et la chirurgie carotidienne n'a pas eu un effet néfaste sur les résultats immédiats et à long terme. Depuis ce changement d'attitude, nous opérons plus de patients symptomatiques et de moins en moins de patients asymptomatiques, chez qui le bénéfice de la chirurgie est remis en cause. Des études complémentaires, notamment concernant la survie et le taux de récidive d'AVC dans le long terme, nous permettra d'évaluer nos pratiques afin d'améliorer la gestion de ces patients.

II. Versant fondamental : « la plaque à risque »

A. Constitution d'une banque biologique : le protocole ATHERO

1) Constitution de la banque (CRB Ferdinand Cabanne –Dijon)

Dans le but de rajouter une composante biologique à notre base de données clinique, nous avons mis en place durant l'année 2011, un protocole de recueil des données biologiques des patients opérés d'une sténose carotidienne. Cette mise en place a été possible grâce à la collaboration de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Dijon et le Centre de Ressource Biologique Ferdinand Cabanne de Dijon.

Le principe, validé par les comités d'éthiques, était de réaliser une plasmathèque – tissuthèque pour une série consécutive de patient opérés d'une sténose carotidienne symptomatique ou asymptomatique, dans le service de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique du CHU de Dijon. La collecte des prélèvements comprenait une phase pré-opératoire la veille de l'intervention avec signature d'un consentement éclairé par le patient et une phase au cours de l'intervention.

La mise en route de la collection a débuté au 1er janvier 2012.

2) ATHERO-01

Dans le but d'analyser les composants de la plaque d'athérome carotidien, nous avons décidé de recueillir la pièce d'endartériectomie. En effet, au cours de l'intervention de chirurgie carotidienne, une étape indispensable est la réalisation d'une endartériectomie, en passant

dans un plan de clivage au sein de la media de l'artère pathologique, on retire un séquestre athéromateux responsable du rétrécissement de la lumière artérielle (sténose).

Immédiatement, ce séquestre était orienté dans l'axe longitudinal au moyen d'un clip métallique sur le versant d'amont, puis mise en tube sec, et acheminé vers le département d'histologie avec anonymisation des données.

Puis la moitié des prélèvements dans le sens transversal a été inclus en paraffine pour une étude histologique, l'autre moitie a été congelé dans l'azote liquide à -195°C pour une analyse ultérieure.

L'ensemble de ces prélèvements a été stocké au CRB Ferdinand Cabanne sous l'appellation ATHERO01.

3) ATHERO-02

La veille de l'intervention, après consentement éclairé et signature des consentements de non opposition, un prélèvement sanguin était réalisé en même temps que le bilan standard préopératoire.

Il comportait un tube sec et deux tubes EDTA. Les tubes étaient envoyés au CRB et aliquotés de la façon suivante :

- 4 aliquots de 500 µL issus de prélèvements sur tube sec

- 4 aliquots de 500 µL issus de prélèvements sur tube EDTA

L'ensemble de ces échantillons ont été stockés au CRB sous l'appellation ATHERO 02.

Au total, au cours de l'année 2012, nous avons obtenu le consentement de 109 patients (soit 86.5% des patients de 2012), inclus dans le protocole ATHERO.

B. Caractérisation lipidomique et génomique des sténoses carotidiennes athéromateuses (en cours)

Afin d'identifier des facteurs d'instabilité des plaques d'athérome de la bifurcation carotidienne, nous avons élaboré deux projets de recherche utilisant des techniques innovantes d'analyse biologique:

- CALISCA : Cartographie Lipidique des Sténoses Carotidiennes Athéromateuses, dont le financement est permis par l'Appel d'Offre Interne (AOI) du CHU de Dijon.

L'idée est de réaliser une analyse lipidomique des plaques par spectrométrie de masse.

- GELISCA : Analyse Génomique et Lipidique des Sténoses Carotidiennes Athéromateuses, dont la recherche de financements est en cours. L'analyse par séquençage haut débit permettra d'établir une cartographie génétique des plaques d'athérome carotidien.

L'idée commune est de réaliser une analyse comparée des plaques athéromateuses et du plasma des patients inclus dans la sérothèque-plasmathèque entre les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques. En effet, nous sommes partis du postulat que chez un patient porteur d'une sténose carotidienne qui a été responsable d'un AVC ou d'un AIT, il doit exister un profil particulier au sein de la plaque d'athérome détectable à posteriori.

Nous avons souhaité réaliser ce travail de façon multidisciplinaire en collaboration avec les services de biochimie, d'histologie, de génétique du CHU de Dijon, et de réaliser l'analyse des résultats par des méthodologistes de la Plateforme Protéomique CLIPP (IFR100)

1) CALISCA

Introduction

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la troisième cause de mortalité et la principale cause d'invalidité dans les pays industrialisés. [1]

Chez les patients âgés de plus de 55 ans, les AVC ischémiques représentent plus de 80% de l'ensemble des AVC.[5] La vascularisation cérébrale est assurée par quatre axes artériels, les artères carotides droite et gauche en avant et les artères vertébrales droites et gauche en arrière, qui s'unissent à la base du crâne pour former un cercle anastomotique. Les AVC ischémiques sont causés par des lésions athéromateuses sténosantes de la bifurcation carotidienne dans 20 à 40% des cas, dont certaines relèvent d'un traitement chirurgical.[5]

L'athérome carotidien est responsable d'accidents neurologiques (AVC, AIT ou amaurose transitoire) soit par mécanisme hémodynamique (occlusion du vaisseau ou chute brutale du débit), soit par mécanisme embolique. Certaines plaques d'athérome qui deviennent instables, grandissent brutalement sous l'effet d'une hémorragie par les néovaisseaux qui les parcourent, et vont parfois rompre leur coque fibreuse, ce qui met en contact le sang avec des éléments thrombogènes du cœur lipidique. Seules certaines plaques se compliquent et l'enjeu actuel est de déterminer des critères permettant d'identifier ces plaques à risque.

La première étape de l'athérosclérose carotidienne est la pénétration passive et l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholestérol) dans l'intima. Cette infiltration lipidique est suivie d'une modification oxydative des LDL par différents mécanismes notamment enzymatiques. Le cœur lipidique de la plaque, constitué de lipides extra et intra-cellulaires, est isolé de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses, de collagène et d'une matrice extracellulaire, et qui stabilise la plaque d'athérome.[221]

Progressivement cette plaque d'athérome croît et crée une sténose artérielle, qui peut rester stable au cours des années, surtout si les facteurs de risque cardio-vasculaire sont contrôlés. Si les grandes familles de lipides présentes au niveau de la plaque d'athérome sont connues depuis longtemps et varient selon leur localisation, leur degré d'évolution mais aussi de leur caractère stable ou instable, les nouvelles techniques d'analyse utilisant la spectrométrie de masse permettent maintenant d'appréhender de manière beaucoup plus fine la complexité des molécules lipidiques présentes au niveau des lésions d'athérosclérose. [222]

Le traitement des lésions sténosantes carotidiennes repose sur des médicaments destinés à stabiliser les plaques d'athérome (antiagrégants plaquettaires, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion). Quand la sténose est serrée, il est recommandé en plus du traitement médical, de lever la sténose par voie chirurgicale dans le but de prévenir la survenue d'un AVC (sténose asymptomatique) ou la récidive d'un AVC (sténose symptomatique), comme l'ont montré plusieurs grands essais cliniques au cours des années 80 et 90.[200, 201, 223, 224] Ce traitement chirurgical est remis en cause depuis l'intensification du traitement médical qui diminue considérablement le risque de survenue d'AVC en cas de sténose asymptomatique. L'identification des plaques à risque de complications est plus que jamais un enjeu considérable dans la prise en charge des lésions carotidiennes athéromateuses.

En analysant les composants lipidiques de la plaque d'athérome, notre objectif est d'identifier des espèces lipidiques différentiellement exprimées dans des échantillons de plaques chez des patients asymptomatiques et symptomatiques afin de mettre en évidence des facteurs d'instabilité des plaques d'athérome de la bifurcation carotidienne.

Matériel et méthode

L'ensemble des patients du protocole ATHERO de l'année 2012 ont été inclus dans l'étude CALISCA (n=109).

L'objectif principal a été d'identifier des facteurs d'instabilité des plaques d'athérome de la bifurcation carotidienne en comparant les sténoses symptomatiques et les sténoses asymptomatiques. Le critère d'évaluation principal a été la mise en évidence de molécules lipidiques différentiellement exprimées entre des échantillons de plaques provenant de patients symptomatiques et asymptomatiques.

Les objectifs secondaires de cette étude ont été de réaliser une cartographie lipidique d'échantillons de plaque d'athérome provenant d'endartériectomies carotidiennes, d'identifier des espèces lipidiques différentiellement exprimées dans des échantillons de plaques asymptomatiques et symptomatiques, d'établir une relation entre la composition lipidique des plaques et les données cliniques, histologiques et biologiques (marqueurs sanguins).

Les molécules lipidiques ont été extraites des échantillons de plaque d'athérome stockés dans les collections ATHERO 01 & 02 au CRB et sélectionnés comme décrits précédemment. Elles ont été extraites par la technique de Folch et prélevées à partir de zones équivalentes au niveau des plaques d'athérome afin de normaliser au maximum l'analyse lipidomique. [225] Cette étape critique a été réalisée en s'appuyant sur les coupes « miroirs » des échantillons de plaque utilisés pour l'analyse histologique. Les échantillons ont ensuite été analysés par trois techniques chromatographiques distinctes (Chromatographies en phase gazeuses pour les acides gras et les stérols et chromatographie liquide haute performance pour les autres molécules lipidiques) couplées à une analyse par spectrométrie de masse.

L'analyse a été effectuée sur la plate-forme lipidomique de la structure fédérative de recherche Santé-Stic. Elle permet d'obtenir un profil moléculaire des lipides présents au

niveau de la plaque et du plasma et donc les espèces lipidiques individuelles présentes dans chaque classe : triacylglycerols, diacylglycerols (phosphatidylcholines, phosphatidyl-ethanolamines,…) monoacylglycerols (lysophospholipides,…), sphingolipides, stérols libres et estérifiés.

En se basant sur la littérature existante, entre 100 et 200 molécules distinctes devraient être détectées et quantifiées dans nos échantillons.[226] Les résultats seront exprimés en quantité absolue de molécule par volume de plasma ou de mg de plaque ou bien en abondance relative rapportée aux molécules lipidiques de la même classe.

Les caractéristiques morphologiques des plaques d'athérome carotidien seront définies selon la classification de l'association américain de cardiologie[6] (AHA : American Heart Association), à partir d'une coloration histologique à l'hematoxylin-éosine des coupes histologiques réalisées dans le cadre du protocole ATHERO 01.[227]

Les paramètres biologiques plasmatiques (paramètres lipidiques et CRP) ont été dosés au laboratoire de biochimie médicale à partir des prélèvements sanguin réalisés dans le cadre du protocole ATHERO. Le cholestérol total, cholestérol HDL et triglycérides ont été déterminés par techniques enzymatiques sur automate Vista. La CRP a été déterminée par technique immunologique sur automate Vista.

L'analyse statistique commencera par une description des différentes sources de variabilité contenues dans les données, y compris les relations entre les différentes classes de lipides. Par des méthodes dédiées à l'analyse de données de grande dimension elle aura ensuite pour objectif d'identifier des lipides caractéristiques des patients symptomatiques et asymptomatiques.

L'analyse sera faite avec le logiciel libre Rgui complété par les librairies disponibles dans Bioconductor et dédiées à l'analyse des données de grande dimension.[228] Les données

obtenues auront au préalable été normalisées par les logiciels d'acquisition. Elles seront exprimées pour chaque lipide par son abondance relative par rapport à l'abondance totale de la classe de lipides dont il est issu. Chaque patient sera ainsi décrit par quelques centaines de variables (les lipides). Le nombre de variables étudiées est ainsi très largement supérieur à celui rencontré dans les études cliniques « classiques ». Ces données, dites de grande dimension seront donc analysées par des méthodes dédiées couramment utilisées dans l'analyse de données « omiques ».

Dans un premier temps, une analyse descriptive permettra de visualiser les différentes sources de variabilité dans les données. On utilisera pour cela une méthode qui combine l'Analyse en Composantes Principales (ACP) et la classification ascendante hiérarchique. Cette méthode permet de décrire la variabilité globale, pour chacune des classes de lipides, ainsi que les relations entre les différentes classes; elle sera utilisée aussi bien pour regrouper les patients que les lipides. L'interprétation des regroupements de patients se fera à la lumière des informations cliniques disponibles par ailleurs.

Dans un second temps, nous chercherons à identifier des lipides qui caractérisent les patients symptomatiques et asymptomatiques. Pour cela, une méthode d'analyse différentielle adaptée aux données de grande dimension sera utilisée. Elle est basée sur une modification du test de t qui fait intervenir la variabilité commune à toutes les variables étudiées.[229] Pour tenir compte de la multiplicité des tests nous utiliserons la correction de Benjamini-Hochberg pour contrôler le taux de faux positifs (contrôle du FDR, pour « False Discovery Rate »). [230]Nous évaluerons l'intérêt d'utiliser un test qui tient compte de l'appariement des patients (appariement sur l'âge et le sexe).

En complément de cette approche, nous utiliserons une approche de régression PLS multi-blocs. On pourra ainsi identifier quels lipides contribuent le plus à la discrimination entre patients symptomatiques et asymptomatiques, et la part dans la discrimination de chacune des classes de lipides.

Etat d'avancement

La population d'étude comprend l'ensemble des patients intégrés à la collection ATHERO en 2012, soit 109 patients, dont les données démographiques, cliniques sont résumées dans le tableau suivant.

		n	%	moy	ecartype	95% IC
Démographie	Homme	81	74.3%			
	Age			72.10	9.27	[0,70 - 0,74]
	Age > 80 ans	25	22.9%			
Facteurs de risque	HTA	93	85.3%			
	Dyslipidémie	79	72.5%			
	Diabete	41	37.6%			
	Tabac	50	45.9%			
comorbidités	BMI > 30	71	69.6%			
	BPCO	6	5.5%			
	Coronaropathie	43	39.4%			
	ACFA -Flutter	16	14.7%			
	AOMI	28	25.7%			
	Clearance de la creatinine			75.35	32.07	[0,69 - 0,81]
Symptomatologie neurovasculaire	Sténose symptomatique	47	43.1%			
	Delai Symptomes chirurgie			29.52	48.13	[0,20 - 0,39]
	symptome : AVC	31	28.4%			
	Symptome : AIT	11	10.1%			
	Symptome : amaurose	5	4.6%			
Complications post-opératoires	AVC	3	2.8%			
	décès	1	0.9%			
	PostOp_TCMM	4	3.7%			

Tableau 2 Inclusions dans l'étude CALISCA

Au mois de mai 2014, les analyses suivantes ont été réalisées :

- cartographie lipidique de l'ensemble des prélèvements de plaque d'athérome.

L'analyse des résultats est en cours. Une des difficultés survenue est une très grande hétérogénéité des résultats entre deux séries de prélèvements, sans que la cause soit encore identifiée.

- analyse histologique de l'ensemble des plaques d'athéromes avec caractérisation des plaques, quantification par échelles analogiques des différents composants cellulaires. Pour l'instant ces données n'ont pas permis de mettre en évidence de différence entre les plaques symptomatiques et les plaques asymptomatiques, à l'exception d'une bouillie athéromateuse plus fréquemment retrouvée dans les plaques symptomatiques (64.5% vs 39.7%, $p<0.005$)

- analyse biochimique de l'ensemble des prélèvements sanguins

L'analyse statistique est en cours et semble montrer des résultats encourageants, avec des variations importantes dans la composition des plaques entre les patients symptomatiques et les patients asymptomatiques.

2) GELISCA

Introduction

L'athérosclérose est une maladie complexe impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. A côté des facteurs environnementaux largement documentés au cours de ces 30 dernières années, l'identification de facteurs de risques génétiques associés a été

relancée grâce au développement de la génétique moléculaire et de techniques de séquençage Haut-débit (HTS).[231]

Une hypothèse avancée par plusieurs équipes, impliquerait la présence de mutations ou d'autres altérations de l'ADN au niveau des cellules de la plaque d'athérome. Ces mutations/altérations de l'ADN pourraient contribuer à l'initiation de la plaque d'athérome, à son développement et à son évolution clinique selon des mécanismes moléculaires similaires à ceux du cancer.[232] Si le rôle du stress oxydatif dans la genèse de l'athérosclérose est clairement reconnu, on peut supposer que les acides nucléiques et notamment l'ADN génomique, particulièrement fragile, sont altérés par ce stress oxydatif présent au niveau de la plaque d'athérome. [233]

Il existe ainsi un petit nombre d'études qui ont mis en évidence des altérations de l'ADN au niveau des cellules présentes dans la plaque d'athérome dont une instabilité des microsatellites (MSI), une perte d'hétérozygotie (LOH) [233, 234] ou des mutations somatiques.[235-237] Mais aucune étude systématique à l'échelle du génome n'a étudié les mutations somatiques dans la plaque athéromateuse.

Cette étude s'inscrit dans un projet global sur la thématique de la sténose carotidienne, constitué par une banque d'échantillons sanguins et tissulaires de patients opérés d'une endartériectomie carotidienne (143 patients consécutifs inclus du 01/01/2012 au 31/12/2012) , une analyse lipidomique et histologique de la plaque athéromateuse carotidienne (dosages biologiques en cours) et la constitution d'une base de données cliniques des patients opérés d'une endartériectomie carotidienne (cohorte prospective, en cours depuis Janvier 2003).

Matériels et méthode

Seront inclus dans cette analyse tous les patients inclus dans les collections ATHERO 01 & ATHERO 02 stocké au CRB Ferdinand Cabane dont les formulaires de consentement ont été consignés dans notre service par l'attaché de recherche en charge de la collection.

Ce projet sera monocentrique et réalisé en partie au sein du Plateau technique de Biologie du CHU de Dijon (Laboratoire de Cytogénétique, 2 rue Angélique Ducoudray, 21070 Dijon) en collaboration avec la société Integragen (Plateforme de séquençage haut-débit, Evry, Paris).

En analysant par séquençage haut-débit la plaque d'athérome, notre objectif est d'identifier et d'établir la fréquence des mutations somatiques dans des échantillons de plaques chez des patients asymptomatiques et symptomatiques, afin de mettre en évidence des facteurs d'instabilité génétique des plaques d'athérome de la bifurcation carotidienne.

Dans un second temps, nous tenterons d'établir une relation entre la mutation des plaques et les données cliniques, histologiques, biologiques (marqueurs sanguins réalisé dans le cadre de la prise en charge conventionnelle des patients dans notre service) des patients, ainsi que le profil lipidique obtenu par chromatographie liquide haute performance et par chromatographie gazeuse.

Les ADN seront extraits des échantillons de plaque d'athérome et des sanguins à l'aide du Kit Quiagen et dosés par Nanodrop. Le dosage sur Nanodrop (concentration en ng/µl) permettra de connaitre le pourcentage de contamination des ADN par des protéines et par des produits chimiques élués lors de l'extraction. L'ADN devra ne pas être dégradé (>2 kB) mais extrait en quantité suffisante (3 µg au moins) pour permettre les analyses moléculaires. Les échantillons d'ADN seront ensuite envoyés vers la plateforme de séquençage haut-débit d'Integragen pour y être analysés sur un HiSeq 2000 (Illumina) :

L'analyse des résultats sera effectuée par le Dr Patrick Callier, responsable de la plateforme de CGH-array au laboratoire de Cytogénétique, en collaboration avec la plate-forme de séquençage haut-débit d'Integragen (pipeline ERIS). L'analyse des résultats comportera une analyse primaire du génome (Alignement, Identifications et sélection des variants) et une analyse avancée (annotations et filtrage des variants).

L'analyse statistique globale permettant l'identification de corrélations entre les données cliniques, histologiques, lipidiques et génomiques sera réalisée sur la plateforme protéomique CLIPP (CHU Dijon) sous la responsabilité de Caroline Truntzer. Elle intégrera des méthodes dédiées à l'analyse de données de grande dimension et aura pour objectif d'identifier des facteurs caractéristiques des patients symptomatiques et asymptomatiques.

Etat d'avancement

Au mois de mai 2014 nous n'avons encore trouvé de financement à ce projet. Il a été soumis au financement PARI (plan d'action régional pour l'innovation et la recherche clinique) et au PHRC-Interrégional. Le projet a été classé 1er à l'appel à projet PARI 2014. Cependant, le conseil régional s'étant désengagé du co-financement de cet appel à projet, la situation est actuellement au point mort.

CONCLUSION GENERALE

L'endartériectomie carotidienne associée à un traitement médical bien conduit est le traitement de référence des sténoses carotidiennes de haut grade, symptomatiques ou non, car il diminue à long terme le risque de survenue d'un accident neurologique fatal ou handicapant. Il génère une morbidité propre qui doit être en corrélation avec les recommandations émises par les sociétés savantes. Afin d'évaluer notre activité et nos résultats, nous avons mis en place une base de données prospective des patients opérés d'une sténose carotidienne dans notre service. Cette base clinique nous a permis de réaliser plusieurs études cliniques sur la thématique du patient à risque en chirurgie carotidienne.

Insuffisance rénale et chirurgie carotidienne : Nous avons confirmé que l'insuffisance rénale était un facteur de complications lors de la chirurgie carotidienne, et avons identifié parmi trois méthodes de mesure de l'insuffisance rénale, celle qui prédisait le mieux la survenue de complications en chirurgie carotidienne.

Influence de la carotide interne controlatérale sur les résultats de la chirurgie carotidienne : Sous anesthésie locorégionale, l'occlusion de la carotide interne controlatérale majore le taux d'intolérance au clampage et la nécessité de recours à un shunt mais n'aggrave pas la morbi-mortalité post opératoire. La présence d'une sténose carotidienne controlatérale ou d'une carotide controlatérale normalisée par une chirurgie préalable n'augmente pas non plus la morbi-mortalité post opératoire.

Proposition d'un score de shunt : L'analyse des facteurs associés au shunt permet de mieux comprendre les mécanismes de l'intolérance au clampage, et l'utilisation du score prédictif de

shunt que nous proposons et qu'il faudra ajuster à plus grande échelle permettra de mieux préparer l'intervention chirurgicale.

Influence du délai symptôme-chirurgie sur les résultats de la chirurgie carotidienne : en suivant les données publiées par certains précurseurs puis les recommandations des sociétés savantes, nous avons progressivement modifié notre gestion des sténoses carotidiennes symptomatiques. Dans notre expérience, la réduction du délai entre l'accident neurologique et la chirurgie carotidienne n'a pas eu d'effet néfaste sur les résultats immédiats et à long terme, tout en prévenant la récidive précoce d'AVC.

La constitution d'une sérothèque-tissuthèque a permis de compléter la base de données clinique par une base biologique, source de futurs travaux et collaborations. Elle permettra d'établir une cartographie lipidique et génétique de la plaque d'athérome carotidienne, en utilisant des techniques modernes d'analyse, afin d'aider à la compréhension et de favoriser la détection précoce de la plaque à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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
2. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al. Esvs guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: Indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:1-19
3. HAS. Accident vasculaire cérébral ald. 2007:1-32
4. *Les chiffres clés de l'avc* Ministere des Affaires Sociales et de la Santé. Available from: http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html; 2012.
5. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2005;65:794-801
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: A report from the american heart association. *Circulation*.125:e2-e220
8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262-1275
9. Mauriello A, Servadei F, Sangiorgi G, Anemona L, Giacobbi E, Liotti D, et al. Asymptomatic carotid plaque rupture with unexpected thrombosis over a non-canonical vulnerable lesion. *Atherosclerosis*.218:356-362
10. Virmani R, Ladich ER, Burke AP, Kolodgie FD. Histopathology of carotid atherosclerotic disease. *Neurosurgery*. 2006;59:S219-227; discussion S213-213
11. Redgrave JN, Gallagher P, Lovett JK, Rothwell PM. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaques: The oxford plaque study. *Stroke*. 2008;39:1722-1729
12. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: An individual participant data meta-analysis. *Stroke*.41:1294-1297
13. Rockman CB, Hoang H, Guo Y, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Talishinskiy T, et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg*.57:327-337
14. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, et al. A model for predicting occult carotid artery stenosis: Screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg*. 2003;38:705-709
15. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, june 17 and 18, 2003, santorini, greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-1082

16. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part ii. *Circulation*. 2003;108:1772-1778
17. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part i. *Circulation*. 2003;108:1664-1672
18. Constantinides P. Pathogenesis of cerebral artery thrombosis in man. *Arch Pathol*. 1967;83:422-428
19. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:285-292
20. Kodama K, Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Hirayama A. The role of plaque rupture in the development of acute coronary syndrome evaluated by the coronary angioscope. *Intern Med*. 2000;39:333-335
21. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-658
22. Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, Rothwell PM. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: The oxford plaque study. *Circulation*. 2006;113:2320-2328
23. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *Jama*. 2004;292:1845-1852
24. Ramos MJ, Gonzalez-Fajardo JA, Vaquero-Puerta C, Vallina-Victorero M, Vicente-Santiago M, Vaquero-Lorenzo F, et al. Asymptomatic carotid stenosis in patients with intermittent claudication: Epidemiological study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*.52:761-768
25. Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, Justo D, Belei A, Borenstein N, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease. *J Am Coll Cardiol*.57:779-783
26. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke*.41:e11-17
27. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: The smart study. *Stroke*. 2007;38:1470-1475
28. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (acst-1): A multicentre randomised trial. *Lancet*.376:1074-1084
29. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the asymptomatic carotid emboli study (aces): A prospective observational study. *Lancet Neurol*.9:663-671
30. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*.54:e1-31
31. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. *Stroke*. 2008;39:3110-3115
32. Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: Does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke*. 2007;38:1820-1825
33. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardiovascular radiology and intervention; council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary council on peripheral vascular disease. The american academy of neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293

34. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34:e138-140
35. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennerici M. Transient ischemic attacks are more than "Ministrokes". *Stroke*. 2004;35:2453-2458
36. HAS. Sténoses carotidiennes : Place de la chirurgie et de l'angioplastie. Recommandations de bonnes pratiques. . 2007
37. Fery-Lemonier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en france : Rapport à madame la ministre de la santé et des sports. . 2009 p 1.209
38. Bejot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, et al. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: The dijon stroke registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
39. Bejot Y, Daubail B, Giroud M. [epidemiology and prognosis of stroke in young adults]. *Rev Prat*.63:926-929
40. Grimaud O, Bejot Y, Heritage Z, Vallee J, Durier J, Cadot E, et al. Incidence of stroke and socioeconomic neighborhood characteristics: An ecological analysis of dijon stroke registry. *Stroke*.42:1201-1206
41. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-573
42. HAS. "Ensemble, améliorons les pratiques de prise en charge de l'accident vasculaire cérébral". Programme avc 2009-2014. 2010 ; 1-2
43. Naylor AR. Time is brain! *Surgeon*. 2007;5:23-30
44. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*. 2005;65:371-375
45. Béjot Y RO, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. *Revue Neurologique*. 2008:164(162):138–147
46. "The european stroke organisation (eso) executive committee and the eso writing committee". Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovascular diseases2008;25(5):457–507*. 2008
47. Worldstrokeorganisation. World stroke organization inventory of international stroke-related best practice guidelines [internet]. P. 1–10. Available from: Http://www.World-stroke.Org/images/wso_international stroke guildelines 2012.Pdf. 2012
48. P.Dhôte-Burger. *Pourquoi un "Plan d'actions national avc 2010-2014" ?* ; 2010.
49. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet*.376:112-123
50. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-522
51. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, Lusa AM, Carini G, Grazi P, et al. Preoperative noninvasive coronary risk stratification in candidates for carotid endarterectomy. *Stroke*. 1994;25:2022-2027
52. Love BB, Grover-McKay M, Biller J, Rezai K, McKay CR. Coronary artery disease and cardiac events with asymptomatic and symptomatic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1992;23:939-945
53. King A, Shipley M, Markus H. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*.44:542-546
54. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *Jama*.306:2137-2144
55. Yip S, Benavente O. Antiplatelet agents for stroke prevention. *Neurotherapeutics*.8:475-487
56. Shulga O, Bornstein N. Antiplatelets in secondary stroke prevention. *Front Neurol*.2:36
57. Weber R, Brenck J, Diener HC. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol*.519-546
58. Milionis H, Michel P. Acute ischemic cerebrovascular events on antiplatelet therapy: What is the optimal prevention strategy? *Curr Pharm Des*.19:3788-3794

59. Caso V, Santalucia P, Acciarresi M, Pezzella FR, Paciaroni M. Antiplatelet treatment in primary and secondary stroke prevention in women. *Eur J Intern Med*.23:580-585
60. Vanstreels L, Molenberghs G, Voigt JU. Secondary stroke prevention: Misguided by guidelines? *Acta Cardiol*.67:431-438
61. Chaturvedi S, Bhattacharya P. New insights in antiplatelet therapy for patients with ischemic stroke. *Neurologist*.17:255-262
62. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*.1:CD004816
63. Strully KJ, Hurwitt ES, Blankenberg HW. Thrombo-endarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery in the neck. *J Neurosurg*. 1953;10:474-482
64. DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *Jama*. 1975;233:1083-1085
65. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954;267:994-996
66. Denman FR, Ehni G, Duty WS. Insidious thrombotic occlusion of cervical carotid arteries, treated by arterial graft; a case report. *Surgery*. 1955;38:569-577
67. Roberts B, Peskin GW, Wood FA. Internal carotid artery thrombosis. *AMA Arch Surg*. 1958;76:483-491
68. Crawford ES, De Bakey ME, Fields WS. Roentgenographic diagnosis and surgical treatment of basilar artery insufficiency. *J Am Med Assoc*. 1958;168:509-514
69. Lyons C, Galbraith G. Surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. *Ann Surg*. 1957;146:487-496; discussion 496-488
70. Wagner M, Benjamin HB, Zeit W. Carotid artery insufficiency. Variable etiological factors with tailored surgical treatment. *Arch Surg*. 1961;82:679-682
71. Bahnson HT, Spencer FC, Quattlebaum JK, Jr. Surgical treatment of occlusive disease of the carotid artery. *Ann Surg*. 1959;149:711-720
72. Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: Results from nascet. North american symptomatic carotid endarterectomy trial (nascet) group. *J Neurosurg*. 1995;83:778-782
73. Warlow CP. Symptomatic patients: The european carotid surgery trial (ecst). *J Mal Vasc*. 1993;18:198-201
74. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet*. 1998;351:1372-1373
75. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, Kutka N, Verani MS. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: A prospective study. *Ann Neurol*. 1984;16:50-53
76. Hertzer NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, 3rd, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199:223-233
77. Diemont F. *Carotides et coronaires: Revue de la littérature*. 2000.
78. Clinical advisory: Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1994;25:2523-2524
79. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (acst). *Int Angiol*. 1995;14:18-20
80. 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
81. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-838
82. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Bmj*. 1989;298:789-794
83. Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al. Lipids and stroke: A paradox resolved. *Arch Neurol*. 1996;53:303-308

84. 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
85. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361:107-116
86. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915-924
87. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The casanova study group. *Stroke*. 1991;22:1229-1235
88. Effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: Design of a clinical trial. Mayo asymptomatic carotid endarterectomy study group. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:897-904
89. Hobson RW, 2nd, Towne J. The role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: Status of the veterans administration study. *J Vasc Surg*. 1989;9:400-401
90. Marks MP, Dake MD, Steinberg GK, Norbash AM, Lane B. Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: Preliminary experience. *Radiology*. 1994;191:441-446
91. 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
92. Carotid revascularization with endarterectomy or stenting systems (caress): Investigator selection. *J Endovasc Ther*. 2001;8:547-549
93. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (caress) phase i clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg*. 2005;42:213-219
94. Benhamou AC, Kieffer E, Tricot JF, Le-Thoai H, Jue-Denis P, Benhamou M, et al. [cervical carotid surgery in high risk patients: Retrospective study of 100 recent cases (author's transl)]. *Chirurgie*. 1980;106:507-517
95. Jordan WD, Jr., Alcocer F, Wirthlin DJ, Fisher WS, Warren JA, McDowell HA, Jr., et al. High-risk carotid endarterectomy: Challenges for carotid stent protocols. *J Vasc Surg*. 2002;35:16-21; discussion 22
96. Mathur A, Roubin GS, Gomez CR, Iyer SS, Wong PM, Piamsomboon C, et al. Elective carotid artery stenting in the presence of contralateral occlusion. *Am J Cardiol*. 1998;81:1315-1317
97. Mericle RA, Kim SH, Lanzino G, Lopes DK, Wakhloo AK, Guterman LR, et al. Carotid artery angioplasty and use of stents in high-risk patients with contralateral occlusions. *J Neurosurg*. 1999;90:1031-1036
98. Yadav JS. Carotid stenting in high-risk patients: Design and rationale of the sapphire trial. *Cleve Clin J Med*. 2004;71 Suppl 1:S45-46
99. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 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
100. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660-1671
101. Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD, Jr. Treatment of carotid artery stenosis: Medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc*. 2009;84:362-387; quiz 367-368
102. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial (crest): Stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*.41:S31-34
103. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (eva-3s) trial: Results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:885-892

104. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351:1493-1501
105. Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, Long A, Feasson S, Terriat B, et al. Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: The eva-3s study. *Stroke*.42:1015-1020
106. Qureshi AI. Carotid angioplasty and stent placement after eva-3s trial. *Stroke*. 2007;38:1993-1996
107. Lindstrom D, Jonsson M, Formgren J, Delle M, Rosfors S, Gillgren P. Outcome after 7 years of carotid artery stenting and endarterectomy in sweden - single centre and national results. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.43:499-503
108. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (space) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: A multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:893-902
109. Gahremanpour A, Perin EC, Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: A systematic review. *Tex Heart Inst J*.39:474-487
110. Miller MT, Comerota AJ, Tzilinis A, Daoud Y, Hammerling J. Carotid endarterectomy in octogenarians: Does increased age indicate "High risk?" *J Vasc Surg*. 2005;41:231-237
111. Rockman C. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion. *Semin Vasc Surg*. 2004;17:224-229
112. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:e573-583
113. Paraskevas KI, Mikhailidis DP, Veith FJ. Best medical treatment for a symptomatic carotid artery stenosis. *Lancet*.377:123; author reply 123-124
114. de Maistre E, Terriat B, Lesne-Padieu AS, Abello N, Bouchot O, Steinmetz EF. High incidence of venous thrombosis after surgery for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2009;49:596-601
115. Steinmetz E, Abello N, Kretz B, Gauthier E, Bouchot O, Brenot R. Analysis of outcome after using high-risk criteria selection to surgery versus endovascular repair in the modern era of abdominal aortic aneurysm treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.39:403-409
116. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41
117. Beaumont M. Chirurgie carotidienne au chu de dijon de 2003 à 2011 : Analyse des résultats immédiats et à long terme *Faculté de Médecine*. 2013;MD
118. Kretz B. Mise en place et exploitation d'une base de données en chirurgie carotidienne. *Faculté de Médecine*. 2009;MD
119. Gasparis AP, Ricotta L, Cuadra SA, Char DJ, Purtill WA, Van Bemmelen PS, et al. High-risk carotid endarterectomy: Fact or fiction. *J Vasc Surg*. 2003;37:40-46
120. Rigdon EE, Monajjem N, Rhodes RS. Is carotid endarterectomy justified in patients with severe chronic renal insufficiency? *Ann Vasc Surg*. 1997;11:115-119
121. Sternbergh WC, 3rd, Garrard CL, Gonze MD, Manord JD, Bowen JC, Money SR. Carotid endarterectomy in patients with significant renal dysfunction. *J Vasc Surg*. 1999;29:672-677
122. Reil T, Shekherdimian S, Golchet P, Moore W. The safety of carotid endarterectomy in patients with preoperative renal dysfunction. *Ann Vasc Surg*. 2002;16:176-180
123. Ascher E, Marks NA, Schutzer RW, Hingorani AP. Carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency: A recent series of 184 cases. *J Vasc Surg*. 2005;41:24-29
124. Debing E, Van den Brande P. Chronic renal insufficiency and risk of early mortality in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2006;20:609-613
125. Tarakji A, McConaughy A, Nicholas GG. The risk of carotid endarterectomy in patients with chronic renal insufficiency. *Curr Surg*. 2006;63:326-329
126. Sidawy AN, Aidinian G, Johnson ON, 3rd, White PW, DeZee KJ, Henderson WG. Effect of chronic renal insufficiency on outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2008;48:1423-1430

127. Amin A, Golarz S, Scanlan B, Hashemi H, Mukherjee D. Patients requiring dialysis are not at risk of greater complication after carotid endarterectomy. *Vascular*. 2008;16:167-170
128. Hamdan AD, Pomposelli FB, Jr., Gibbons GW, Campbell DR, LoGerfo FW. Renal insufficiency and altered postoperative risk in carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1999;29:1006-1011
129. Ayerdi J, Sampson LN, Deshmukh N, Farid A, Gupta SK. Carotid endarterectomy in patients with renal insufficiency: Should selection criteria be different in patients with renal insufficiency? *Vasc Surg*. 2001;35:429-435
130. Chirumamilla AP, Wilson MF, Wilding GE, Chandrasekhar R, Ashraf H. Outcome of renal insufficiency patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Cardiology*. 2008;111:23-29
131. Lok CE, Austin PC, Wang H, Tu JV. Impact of renal insufficiency on short- and long-term outcomes after cardiac surgery. *Am Heart J*. 2004;148:430-438
132. Powell RJ, Roddy SP, Meier GH, Gusberg RJ, Conte MS, Sumpio BE. Effect of renal insufficiency on outcome following infrarenal aortic surgery. *Am J Surg*. 1997;174:126-130
133. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:S112-119
134. Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med*. 2006;119:S17-25
135. Mann JF. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: Implications for the use of ace inhibitors. *Presse Med*. 2005;34:1303-1308
136. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with monckeberg's sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*. 1999;100:2168-2176
137. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:384-391
138. O'Hare AM, Feinglass J, Sidawy AN, Bacchetti P, Rodriguez RA, Daley J, et al. Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: Data from the department of veterans affairs' national surgical quality improvement program. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1287-1295
139. Okawa M, Ueba T, Ogata T, Abe H, Higashi T, Inoue T. Long-term morbidity and mortality of carotid endarterectomy in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.
140. AbuRahma AF, Metz MJ, Robinson PA. Natural history of > or =60% asymptomatic carotid stenosis in patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Surg*. 2003;238:551-561; discussion 561-552
141. AbuRahma AF, Srivastava M, Chong B, Dean LS, Stone PA, Koszewski A. Impact of chronic renal insufficiency using serum creatinine vs glomerular filtration rate on perioperative clinical outcomes of carotid endarterectomy. *J Am Coll Surg*.216:525-532; discussion 532-523
142. Hoke M, Pernicka E, Niessner A, Goliasch G, Amighi J, Koppensteiner R, et al. Renal function and long-term mortality in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Thromb Haemost*.107:150-157
143. Protack CD, Bakken AM, Saad WE, Davies MG. Influence of chronic renal insufficiency on outcomes following carotid revascularization. *Arch Surg*.146:1135-1141
144. 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
145. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, et al. The north american symptomatic carotid endarterectomy trial : Surgical results in 1415 patients. *Stroke*. 1999;30:1751-1758
146. Ouriel K, Hertzer NR, Beven EG, O'Hara P J, Krajewski LP, Clair DG, et al. Preprocedural risk stratification: Identifying an appropriate population for carotid stenting. *J Vasc Surg*. 2001;33:728-732

147. Aungst M, Gahtan V, Berkowitz H, Roberts AB, Kerstein MD. Carotid endarterectomy outcome is not affected in patients with a contralateral carotid artery occlusion. *Am J Surg*. 1998;176:30-33
148. Ballotta E, Da Giau G, Guerra M. Carotid endarterectomy and contralateral internal carotid artery occlusion: Perioperative risks and long-term stroke and survival rates. *Surgery*. 1998;123:234-240
149. Domenig C, Hamdan AD, Belfield AK, Campbell DR, Skillman JJ, LoGerfo FW, et al. Recurrent stenosis and contralateral occlusion: High-risk situations in carotid endarterectomy? *Ann Vasc Surg*. 2003;17:622-628
150. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C. Carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: Analysis from a randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;387:216-221
151. Maatz W, Kohler J, Botsios S, John V, Walterbusch G. Risk of stroke for carotid endarterectomy patients with contralateral carotid occlusion. *Ann Vasc Surg*. 2008;22:45-51
152. Ponce-Cano AI, Reina-Gutierrez T, Martin-Conejero A, Morata-Barrado PC, Serrano-Hernando FJ. [contralateral occlusion: Does it affect the therapeutic management of carotid stenosis?]. *Rev Neurol*. 2007;45:264-267
153. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Casana R, Malacrida G, Tealdi DG. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid artery occlusion. *Ann Vasc Surg*. 2007;21:16-22
154. Fitzpatrick CM, Chiou AC, DeCaprio JD, Kashyap VS. Carotid revascularization in the presence of contralateral carotid artery occlusion is safe and durable. *Mil Med*. 2005;170:1069-1074
155. Grego F, Antonello M, Lepidi S, Zaramella M, Galzignan E, Menegolo M, et al. Is contralateral carotid artery occlusion a risk factor for carotid endarterectomy? *Ann Vasc Surg*. 2005;19:882-889
156. Reed AB, Gaccione P, Belkin M, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, et al. Preoperative risk factors for carotid endarterectomy: Defining the patient at high risk. *J Vasc Surg*. 2003;37:1191-1199
157. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, Golan JF, Bernstein LP, Rosenberg RS. Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: Influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. *J Vasc Surg*. 2002;35:1114-1122
158. Pulli R, Dorigo W, Barbanti E, Azas L, Russo D, Matticari S, et al. Carotid endarterectomy with contralateral carotid artery occlusion: Is this a higher risk subgroup? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24:63-68
159. Rockman CB, Su W, Lamparello PJ, Adelman MA, Jacobowitz GR, Gagne PJ, et al. A reassessment of carotid endarterectomy in the face of contralateral carotid occlusion: Surgical results in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2002;36:668-673
160. Karmeli R, Lubezky N, Halak M, Loberman Z, Weller B, Fajer S. Carotid endarterectomy in awake patients with contralateral carotid artery occlusion. *Cardiovasc Surg*. 2001;9:334-338
161. AbuRahma AF, Robinson P, Holt SM, Herzog TA, Mowery NT. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion : Results from a randomized trial. *Stroke*. 2000;31:1566-1571
162. Locati P, Socrate AM, Lanza G, Tori A, Costantini S. Carotid endarterectomy in an awake patient with contralateral carotid occlusion: Influence of selective shunting. *Ann Vasc Surg*. 2000;14:457-462
163. Dimakakos PB, Antoniou A, Papasava M, Mourikis D, Rizos D. Carotid endarterectomy without protective measures in patients with occluded and non occluded contralateral carotid artery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999;40:849-855
164. Julia P, Chemla E, Mercier F, Renaudin JM, Fabiani JN. Influence of the status of the contralateral carotid artery on the outcome of carotid surgery. *Ann Vasc Surg*. 1998;12:566-571
165. Frawley JE, Hicks RG, Gray LJ, Niesche JW. Carotid endarterectomy without a shunt for symptomatic lesions associated with contralateral severe stenosis or occlusion. *J Vasc Surg*. 1996;23:421-427

166. Cao P, Giordano G, De Rango P, Ricci S, Zannetti S, Moggi L. Carotid endarterectomy contralateral to an occluded carotid artery: A retrospective case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1995;10:16-22
167. Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS, Lamparello PJ, Imparato AM. Long-term follow-up of patients undergoing carotid endarterectomy in the presence of a contralateral occlusion. *Am J Surg*. 1995;170:165-167
168. McCarthy WJ, Wang R, Pearce WH, Flinn WR, Yao JS. Carotid endarterectomy with an occluded contralateral carotid artery. *Am J Surg*. 1993;166:168-171; discussion 171-162
169. Mattos MA, Barkmeier LD, Hodgson KJ, Ramsey DE, Sumner DS. Internal carotid artery occlusion: Operative risks and long-term stroke rates after contralateral carotid endarterectomy. *Surgery*. 1992;112:670-679; discussion 679-680
170. Perler BA, Burdick JF, Williams GM. Does contralateral internal carotid artery occlusion increase the risk of carotid endarterectomy? *J Vasc Surg*. 1992;16:347-352; discussion 352-343
171. Mackey WC, O'Donnell TF, Jr., Callow AD. Carotid endarterectomy contralateral to an occluded carotid artery: Perioperative risk and late results. *J Vasc Surg*. 1990;11:778-783; discussion 784-775
172. Friedman SG, Riles TS, Lamparello PJ, Imparato AM, Sakwa MP. Surgical therapy for the patient with internal carotid artery occlusion and contralateral stenosis. *J Vasc Surg*. 1987;5:856-861
173. LaMuraglia GM, Darling RC, Brewster DC, Abbott WM. Neurologic sequelae with internal carotid artery occlusion. *Arch Surg*. 1987;122:432-435
174. Sachs SM, Fulenwider JT, Smith RB, 3rd, Darden WA, Salam AA, Perdue GD. Does contralateral carotid occlusion influence neurologic fate of carotid endarterectomy? *Surgery*. 1984;96:839-844
175. Lacroix H, Beets G, Van Hemelrijck J, Carton H, Nevelsteen A, Suy R. Carotid artery surgery in the presence of an occlusion of the contralateral carotid artery: Perioperative risk analysis and follow-up. *Cardiovasc Surg*. 1994;2:26-31
176. Coyle KA, Smith RB, 3rd, Salam AA, Dodson TF, Chaikof EL, Lumsden AB. Carotid endarterectomy in patients with contralateral carotid occlusion: Review of a 10-year experience. *Cardiovasc Surg*. 1996;4:71-75
177. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Nachtmann T, Lang W, Ahmadi R, et al. Contralateral high-grade carotid artery stenosis or occlusion is not associated with increased risk for poor neurologic outcome after elective carotid stent placement. *Radiology*. 2004;230:70-76
178. Kretz B, Abello N, Brenot R, Steinmetz E. The impact of renal insufficiency on the outcome of carotid surgery is influenced by the definition used. *J Vasc Surg*.51:43-50
179. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, Bhirangi K, Dobrin PB. Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J Vasc Surg*. 1998;27:329-334; discussion 335-327
180. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:539-545
181. Whitley D, Cherry KJ, Jr. Predictive value of carotid artery stump pressures during carotid endarterectomy. *Neurosurg Clin N Am*. 1996;7:723-732
182. Padayachee TS, Gosling RG, Bishop CC, Burnand K, Browse NL. Monitoring middle cerebral artery blood velocity during carotid endarterectomy. *Br J Surg*. 1986;73:98-100
183. Sandmann W, Kolvenbach R, Willeke F. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. *Stroke*. 1993;24:1098-1099
184. Tamaki T, Yoji N, Saito N. Distal cervical carotid artery dissection after carotid endarterectomy: A complication of indwelling shunt. *Int J Vasc Med*.2010:816937
185. Loftus CM, Dyste GN, Reinarz SJ, Hingtgen WL. Distal cervical carotid dissection after carotid endarterectomy: A complication of indwelling shunt? *Neurosurgery*. 1986;19:441-445
186. Fisher DF, Jr. Proximal shunt dissection: A potential problem in carotid endarterectomy. *Tex Heart Inst J*. 1986;13:175

187. Voegele LD, Gross A, Prioleau WH, Jr., Hairston P. The use of shunts in patients undergoing bilateral carotid endarterectomies. Help or hindrance. *Am Surg*. 1983;49:234-237
188. Boontje AH. Carotid endarterectomy without a temporary indwelling shunt: Results and analysis of back pressure measurements. *Cardiovasc Surg*. 1994;2:549-554
189. Baracchini C, Ballotta E. Routine electroencephalographic monitoring for selective shunting in carotid surgery. *Am J Surg*. 2006;192:409-410
190. Nguyen TQ, Lind L, Harris EJ, Jr. Selective shunting during carotid endarterectomy. *Vascular*. 2005;13:23-27
191. Rerkasem K, Rothwell PM. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000190
192. Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, Huang J, Perler BA, Tamargo RJ. Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: A multivariate outcome analysis. *Neurosurgery*. 2007;61:1170-1176; discussion 1176-1177
193. Ballotta E, Da Giau G. Selective shunting with eversion carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2003;38:1045-1050
194. Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, Dean LS, Habib J, Keiffer T, et al. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. *J Vasc Surg*.51:1133-1138
195. Aburahma AF, Mousa AY, Stone PA. Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*.54:1502-1510
196. Tan TW, Garcia-Toca M, Marcaccio EJ, Jr., Carney WI, Jr., Machan JT, Slaiby JM. Predictors of shunt during carotid endarterectomy with routine electroencephalography monitoring. *J Vasc Surg*. 2009;49:1374-1378
197. Ballotta E, Saladini M, Gruppo M, Mazzalai F, Da Giau G, Baracchini C. Predictors of electroencephalographic changes needing shunting during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*.24:1045-1052
198. Green RM, Messick WJ, Ricotta JJ, Charlton MH, Satran R, McBride MM, et al. Benefits, shortcomings, and costs of eeg monitoring. *Ann Surg*. 1985;201:785-792
199. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009
200. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North american symptomatic carotid endarterectomy trial collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325:445-453
201. Mrc european carotid surgery trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European carotid surgery trialists' collaborative group. *Lancet*. 1991;337:1235-1243
202. Dellagrammaticas D, Lewis S, Colam B, Rothwell PM, Warlow CP, Gough MJ. Carotid endarterectomy in the uk: Acceptable risks but unacceptable delays. *Clin Med*. 2007;7:589-592
203. Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, Grant R, Hoffman A, Rothwell PM, et al. Waiting times for carotid endarterectomy in uk: Observational study. *Bmj*. 2009;338:b1847
204. Rothwell PM. Symptomatic and asymptomatic carotid stenosis: How, when, and who to treat? *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:290-297
205. Rothwell PM. Prediction and prevention of stroke in patients with symptomatic carotid stenosis: The high-risk period and the high-risk patient. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:255-263
206. Stromberg S, Gelin J, Osterberg T, Bergstrom GM, Karlstrom L, Osterberg K. Very urgent carotid endarterectomy confers increased procedural risk. *Stroke*.43:1331-1335
207. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Cayne NS, Gagne PJ, Riles TS. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes. *J Vasc Surg*. 2006;44:480-487
208. David M, Gabrielle F, Tatou E, Brechet E, Raoux MH, Becker F, et al. [carotid surgery without systematic preliminary angiography. 402 patients treated by surgery between 1986 and 1992]. *J Mal Vasc*. 1994;19 Suppl A:34-37

209. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in dijon, france, from 1989 to 2006: A population-based study. *Stroke*. 2008;39:1945-1951
210. Bejot Y, Rouaud O, Benatru I, Fromont A, Couvreur G, Caillier M, et al. [contribution of the dijon stroke registry after 20 years of data collection]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164:138-147
211. Annambhotla S, Park MS, Keldahl ML, Morasch MD, Rodriguez HE, Pearce WH, et al. Early versus delayed carotid endarterectomy in symptomatic patients. *J Vasc Surg*.56:1296-1302; discussion 1302
212. Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, Gaggiano A, Ferrero M, Maggio D, et al. Early carotid surgery in patients after acute ischemic stroke: Is it safe? A retrospective analysis in a single center between early and delayed/deferred carotid surgery on 285 patients. *Ann Vasc Surg*.24:890-899
213. Ballotta E, Meneghetti G, Da Giau G, Manara R, Saladini M, Baracchini C. Carotid endarterectomy within 2 weeks of minor ischemic stroke: A prospective study. *J Vasc Surg*. 2008;48:595-600
214. Salem MK, Sayers RD, Bown MJ, Eveson DJ, Robinson TG, Naylor AR. Rapid access carotid endarterectomy can be performed in the hyperacute period without a significant increase in procedural risks. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.41:222-228
215. Capoccia L, Sbarigia E, Speziale F, Toni D, Fiorani P. Urgent carotid endarterectomy to prevent recurrence and improve neurologic outcome in mild-to-moderate acute neurologic events. *J Vasc Surg*.53:622-627; discussion 627-628
216. Rantner B, Kollerits B, Schmidauer C, Willeit J, Thauerer M, Rieger M, et al. Carotid endarterectomy within seven days after the neurological index event is safe and effective in stroke prevention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.42:732-739
217. Paty PS, Darling RC, 3rd, Feustel PJ, Bernardini GL, Mehta M, Ozsvath KJ, et al. Early carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg*. 2004;39:148-154
218. Naylor AR. Delay may reduce procedural risk, but at what price to the patient? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:383-391
219. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: Patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:625-632
220. Dorigo W, Pulli R, Nesi M, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Inzitari D, et al. Urgent carotid endarterectomy in patients with recent/crescendo transient ischaemic attacks or acute stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.41:351-357
221. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126
222. Han X, Yang K, Gross RW. Multi-dimensional mass spectrometry-based shotgun lipidomics and novel strategies for lipidomic analyses. *Mass Spectrom Rev*.31:134-178
223. Seiden SW. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama*. 1995;274:1506; author reply 1506-1507
224. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-1502
225. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957;226:497-509
226. Stegemann C, Drozdov I, Shalhoub J, Humphries J, Ladroue C, Didangelos A, et al. Comparative lipidomics profiling of human atherosclerotic plaques. *Circ Cardiovasc Genet*.4:232-242
227. Sarlon-Bartoli G, Boudes A, Buffat C, Bartoli MA, Piercecchi-Marti MD, Sarlon E, et al. Circulating lipoprotein-associated phospholipase a2 in high-grade carotid stenosis: A new biomarker for predicting unstable plaque. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.43:154-159
228. Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, Bolstad B, Dettling M, Dudoit S, et al. Bioconductor: Open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol*. 2004;5:R80
229. Smyth GK. Linear models and empirical bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2004;3:Article3

230. Benjamini Y, Drai D, Elmer G, Kafkafi N, Golani I. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav Brain Res*. 2001;125:279-284
231. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*.473:317-325
232. Gray K, Bennett M. Role of DNA damage in atherosclerosis--bystander or participant? *Biochem Pharmacol*.82:693-700
233. Hatzistamou J, Kiaris H, Ergazaki M, Spandidos DA. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in human atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;225:186-190
234. Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamparlakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:493-496
235. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat Res*. 2008;169:99-109
236. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat Environ Biophys*.49:139-153
237. McCaffrey TA, Du B, Consigli S, Szabo P, Bray PJ, Hartner L, et al. Genomic instability in the type ii tgf-beta1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells. *J Clin Invest*. 1997;100:2182-2188