

Sténose carotide: Evaluation de la plaque à risque et traitement médical

Sarah EL HARAKE

CCA Médecine Vasculaire

Service Médecine Vasculaire - Pr Sarlon-Bartoli

PLAN

I. Introduction

II. Caractérisation de la plaque carotidienne à risque

a) Clinique

b) Imagerie

c) Moléculaire

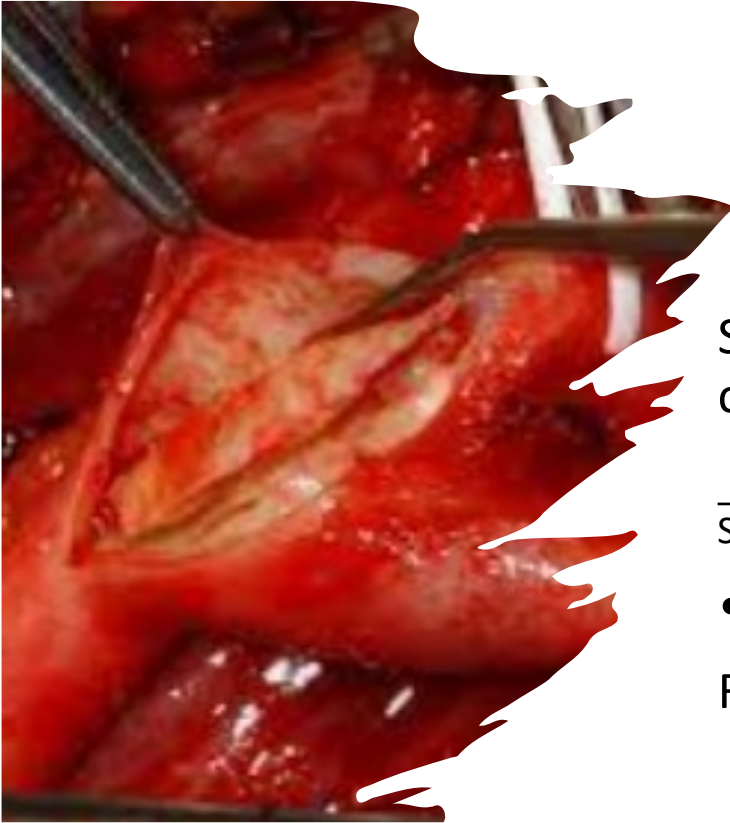
III. Traitement médical



I. Introduction

- AVC : 3^{ème} cause d'handicap / 2^{ème} cause de mortalité dans le monde
- Athérome carotidien : principal facteur
- plaque asymptomatique (dite stable) et la plaque symptomatique
- Plaque à risque : risque d'évènement cérébrovasculaire : inaugural (asymptomatique) récurrence (symptomatique)





I. Introduction

Survenue AVC longtemps **corrélé seulement** au degré de sténose carotidienne

Critères vélocimétriques :

Stratification : < 50%; 50 – 69%; ≥ 70% • Occlusion

- Sténose 50-69%

Risque annuel de 0,8%

- Sténose 70%-89%

Risque annuel de 1,4%

- Sténose 90-99%

Risque annuel de 2,4%

	Plaque	Vit.Syst.	<u>VSCI</u> VSCC	Vit.Diastr.
Normal	-	< 125 cm/s <i>Ss 98% Sp 88%</i>	< 2.0 <i>Ss 80% Sp 88%</i>	< 40 cm/s
< 50%	+	125 - 230 cm/s	2.0 - 4.0	40 - 100 cm/s
50 - 69%		230 cm/s <i>Ss 90% Sp 85%</i>	> 4	100 cm/s <i>Ss 82% Sp 90%</i>
≥ 70%		?		
Pré-Occl.	++			
Occlusion		0		0

I. Introduction

- Consensus chirurgical : degré de sténose

*asymptomatiques \geq ou = 60% NASCET : risque chirurgical acceptable

*symptomatiques \geq ou = 50% NASCET

MAIS

34% d'évènements ischémiques pour les sténoses $<$ 60 %*

**Problème d'identifier ces plaques à risque
NON STENOSANTES**



Objectifs:

Evaluer les facteurs de déstabilisation d'une plaque pour améliorer la prévention primaire

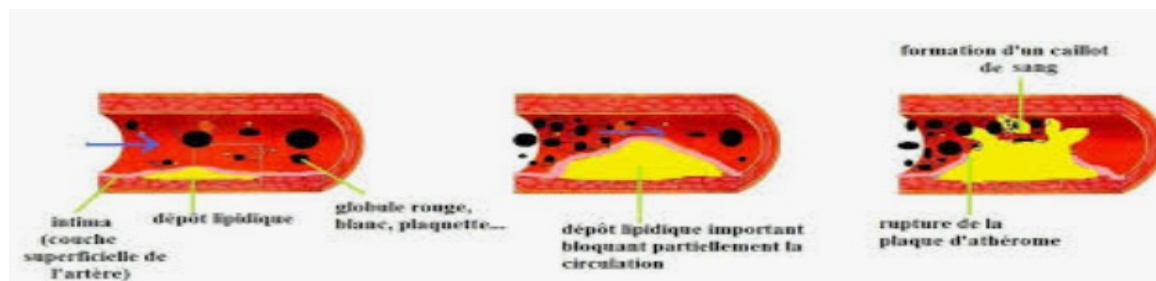
Proposer une prise en charge médicale /chirurgicale adaptée l'« identité » de la plaque et non à son degré de sténose

II. Caractérisation de la plaque à risque

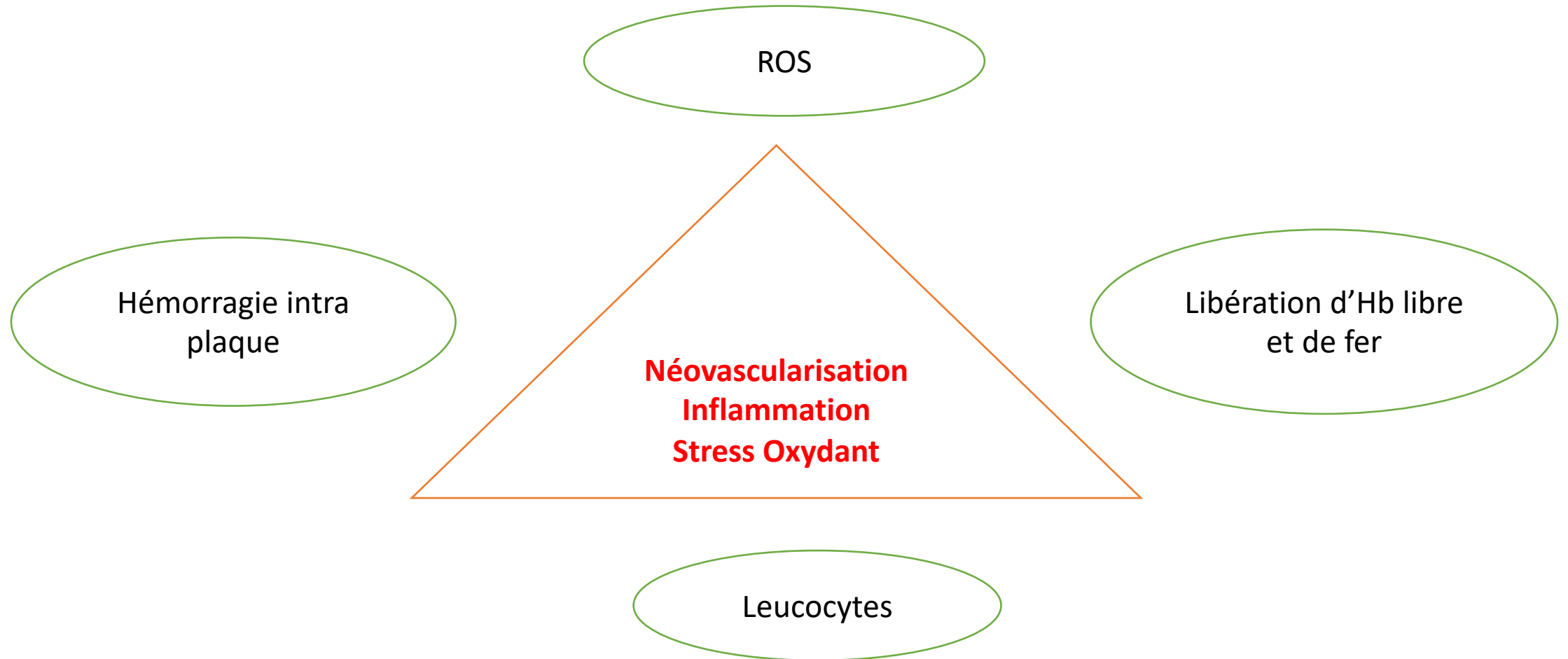
Athérosclérose : modification de la paroi artérielle (intima)

Strie lipidique -> PLAQUE

- calcifications, fibrose, lipides , cellules inflammatoires (monocytes, macrophages, leucocytes)
- Evolution : fond progressif / évènements brutaux:
ruptures -> Thrombose / inflammation
extra plaque (occlusion Vx) /intra plaque (croissance et déstabilisation)



II. Caractérisation de la plaque à risque



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique

Facteurs de Risque Vasculaire

Déséquilibre tensionnel

Tabagisme actif

Diabète non équilibré

Dyslipidémie non traitée

Sédentarité +++

Instabilité plaque

Thèse Dr Pauline Mury (mai 2018) : Mécanismes et impact de l'activité physique et de la sédentarité sur les facteurs de risque biologiques de l'instabilité de plaque d'athérosclérose carotidienne

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique

OMS: Activité physique (AP)

«loisirs, les déplacements (marche ou vélo), activités professionnelles, les tâches ménagères, activités ludiques, sports ou exercice planifié, dans le contexte quotidien, familial ou communautaire ».

Pratiquer au minimum 150min d'activité d'endurance d'intensité modérée par semaine ou 75 min d'activité d'endurance de forte intensité par semaine (600MET-min/sem ou équivalents métaboliques).

Régule la PA, la glycémie, dyslipidémie, symptômes du sevrage tabac, lutte obésité

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique – AP, Thèse Dr MURY

Facteurs principaux d'instabilité connus:

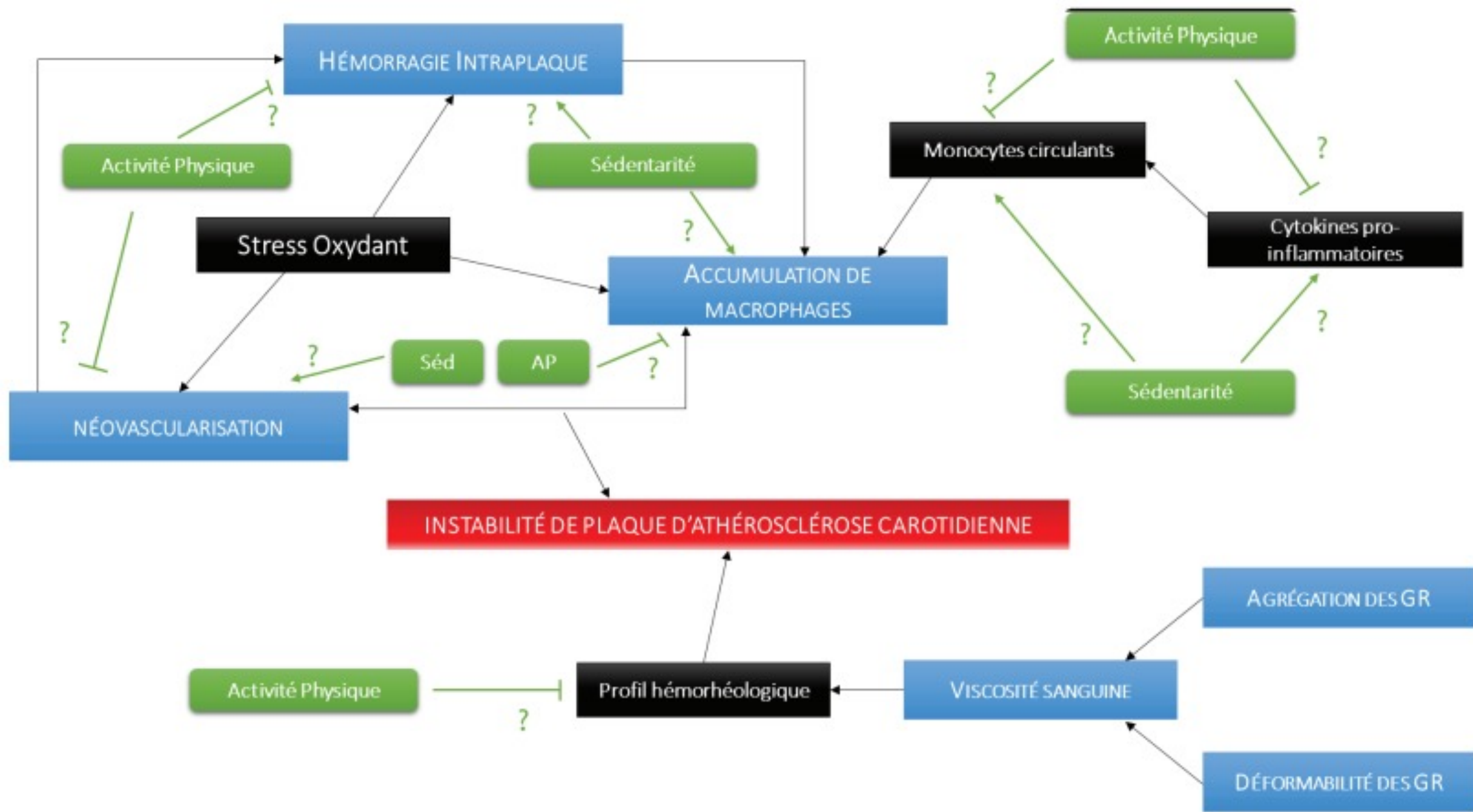
Hémorragie intraplaque (HIP)

néovascularisation

accumulation excessive de macrophages

Dans un environnement pro-oxydant et pro-inflammatoire chronique

Apport de l'AP sur ces critères : 3 études



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique – AP, Thèse Dr MURY

- **Etude 1 :**

Objectifs

Evaluer les effets de la sédentarité et de l'activité physique sur les paramètres histologiques d'instabilité de la plaque

Matériels Méthodes :

Cohorte de 90 patients asymptomatiques traités chirurgicalement

Niveau d'AP : *Sedentary Behavior Questionnaire et Global Physical Activity Questionnaire*

Analyse histologique de séquestre: IHC

Hémorragie intraplaque : bleu de Perls (fer libéré par des GR hémolysés)

Néovascularisation : CD34 (cellules endothéliales présentes à la surface des néovaisseaux)

Accumulation de macrophages : CD68 (membranes de macrophages)

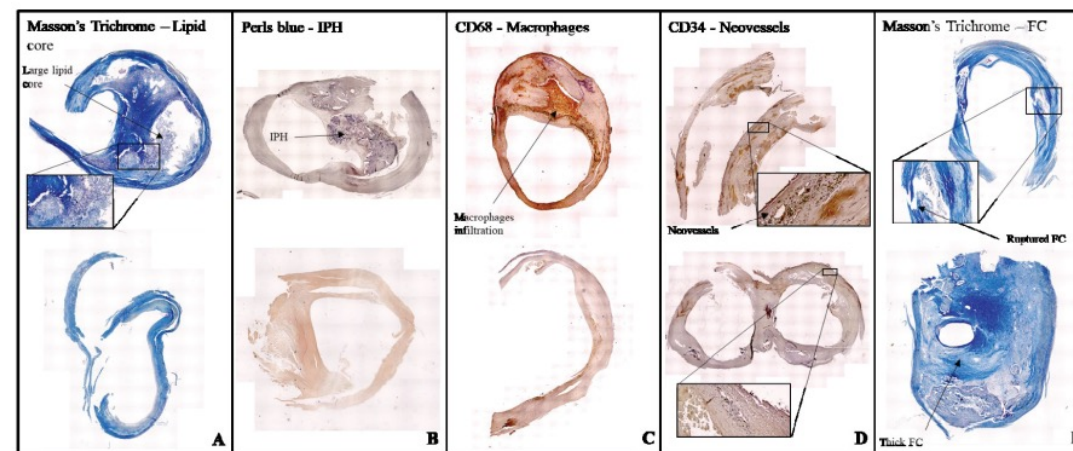
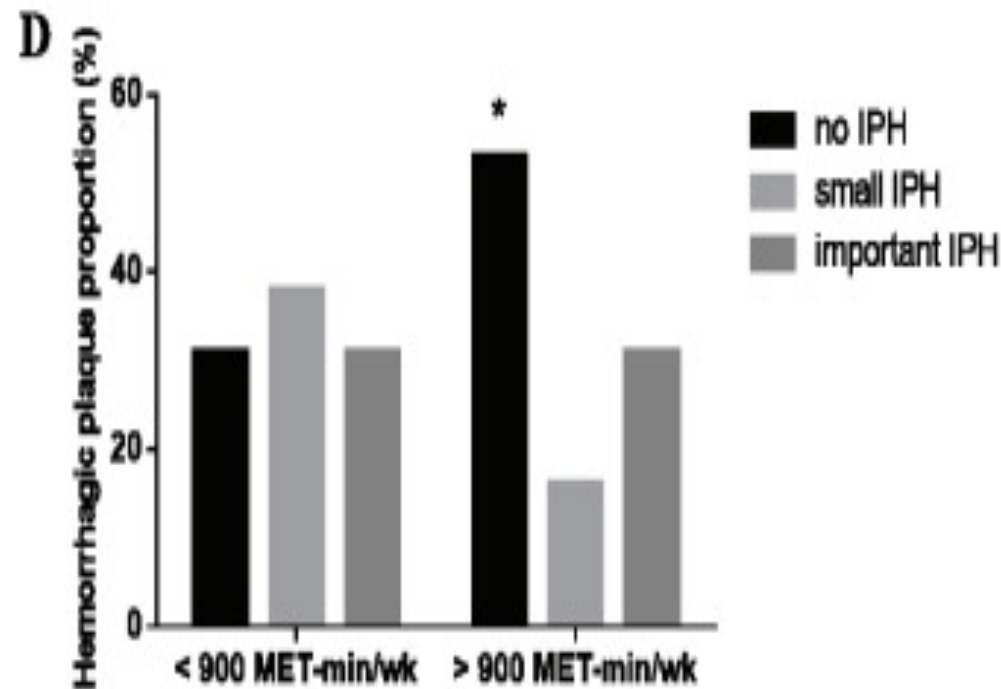
Etude 1 :

Résultats

*Augmentation de la prévalence de plaques non-hémorragiques dans le tertile de patients les plus actifs de notre cohorte

*Seuil d'activité physique de 900 MET-min/semaine

*Analyse d'odd-ratio : AP facteur protecteur d'HIP



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique – AP, Thèse Dr MURY

- **Etude 2**

Objectif

Rechercher une différence entre les plasma de patients actifs (peu sédentaires) et des patients sédentaires (peu actifs), favorisant la dysfonction du système immunitaire observée dans le contexte de l'athérosclérose.

Matériels et Méthodes:

Stimulation des PBMC de donneurs sains avec le plasma de patients à la fois les plus actifs (moins sédentaires) et les moins actifs (plus sédentaires)

Etude du phénotype des monocytes circulants et des cytokines pro-inflammatoires les plus fortement exprimées

CMF

expression extracellulaire de biomarqueurs de monocytes (CD14 et CD16)

expression de cytokines plasmatiques par multiplex

Etude 2 : Résultats

3 sous-populations de monocytes :

Non classiques (CD14⁺CD16⁺⁺)

Intermédiaires : CD14⁺⁺CD16⁺ (fort potentiel pro-inflammatoire; Zawada et al)

Classiques: (CD14⁺⁺CD16⁻-pouvoir phagocytaire, Zawada et al. 2011)

Athérome: diminution des monocytes non classiques et une augmentation des monocytes intermédiaires et classiques (Rogacev al. 2012)

Etude 2 : Résultats

- Activité physique et sédentarité module le phénotype des monocytes circulants par l'intermédiaire de la chimiokine GM-CSF
- AP : diminution de l'expression de la chimiokine GM-CSF (Zawada et al. 2011)

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique – AP, Thèse Dr MURY

Etude 3

Objectif:

Evaluer l'association entre des paramètres hémorhéologiques et l'athérosclérose en fonction de l'AP

Matériels et Méthodes

Niveaux d'activité physique des patients à risque d'AVC (symptomatiques et asymptomatiques) à l'aide du Global Physical Activity Questionnaire

Paramètres hémorhéologiques

Mesure de viscosité sanguine (viscosimètre cône/plan),
déformabilité et d'agrégation érythrocytaire (syllectométrie)

Etude 3 : Résultats

AP:

Bénéfice sur le profil hémorhéologiques

Diminution de l'agrégation érythrocytaire dans une cohorte de patients symptomatiques et asymptomatiques d'AVC

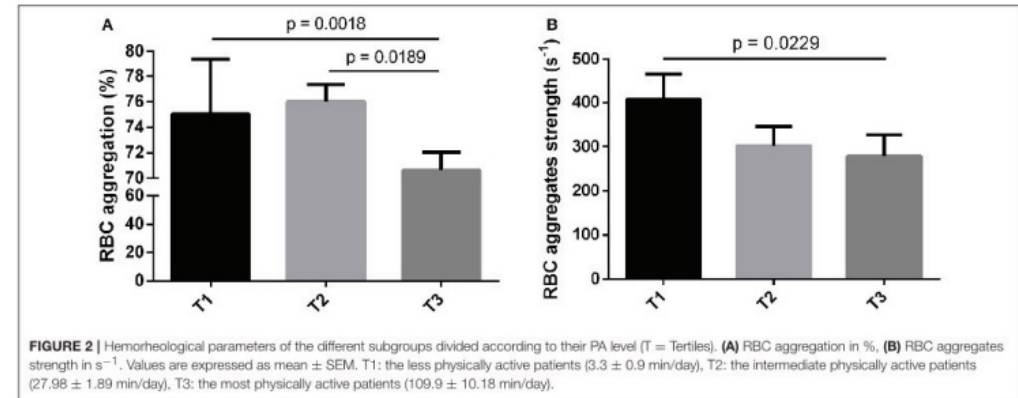
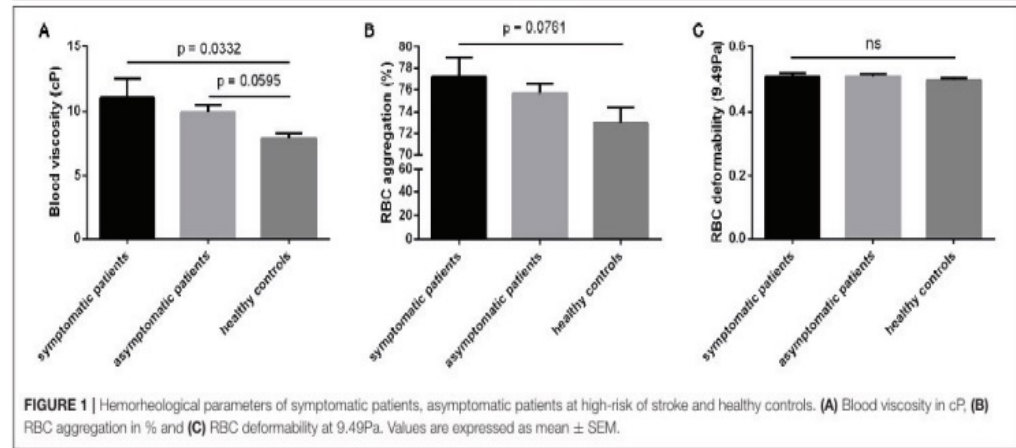


TABLE 4 | Hemorheological parameters of the different subgroups divided according to their PA level.

	Physical activity T1 (n = 21)	Physical activity T2 (n = 23)	Physical activity T3 (n = 24)
Blood viscosity (cP)	9.35 ± 0.81	10.75 ± 0.84	8.95 ± 0.49
RBC deformability (9.49Pa, a.u.)	0.439 ± 0.016	0.454 ± 0.006	0.449 ± 0.009
Hct (%)	40.8 ± 1.18	42.9 ± 1.01	40.7 ± 0.93
Fibrinogen (g/L)	3.87 ± 0.28	3.59 ± 0.22	3.34 ± 0.18

T1, the less physically active patients (3.3 ± 0.9 min/day); T2, the intermediate physically active patients (27.98 ± 1.89 min/day); T3, the most physically active patients (109.9 ± 10.18 min/day). Values are expressed as mean ± SEM. A.u., arbitrary units.

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.a) Clinique

PRENDRE EN CHARGE LES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRES

FAVORISER L'ACTIVITE PHYSIQUE

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie

Echographie

TDM

IRM HR

TEP FDG

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie

Plaque à risque: Plaque vulnérable: risque d'embols

cœur lipidique important, enveloppe fibreuse mince ou rompue, présence de cellules inflammatoires, d'ulcérations et d'hémorragie intraplaque

Plaque hypoéchogène (echolucent)

Plusieurs approches pour la décrire

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie

De manière **qualitative** selon la classification de Geraloukos*

- Type 1 : uniformément anéchogène, moins de 15% d'échos intenses
- Type 2 : essentiellement an ou hypoéchogène hétérogène, < 50% d'échos intenses
- Type 3 : essentiellement iso ou hyperéchogène hétérogène, > 50% d'échos intenses
- Type 4 : uniformément iso ou hyperéchogène
- Type 5 : lésion trop calcifiée pour être classée autrement

De manière plus **quantitative** par :**

la mesure du niveau de gris médian de la plaque (GSM)

l'utilisation de programmes dédiés étudiant la présence de zones sombres dans la plaque près de la lumière mais avec l'utilisation de logiciels complexes.

Par **l'échographie de contraste** de plaque : injection de SonoVue® (2.5cc) permet d'identifier les plaques prenant le contraste : une néovascularisation de la plaque

*Characterisation of symptomatic and asymptomatic plaques using high resolution real time ultrasonography. Géraloukos Br J Surg 1993; 80: 1274-7.

**Échogénicité de la plaque carotidienne et risque d'accident vasculaire cérébral dans les sténoses carotidiennes asymptomatiques: une revue systématique et une méta-analyse A Gupta al.Stroke 2015 ; 46:91-97.

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie

5409 abstracts dont 8 analysés parmi lesquels 2 études multicentriques internationales (ACES ET ACSRS)

Prédominance du sexe masculin (de 43% à 84.2%)

âge 64 et 72.6 ans

Suivi de plus de 21.8 mois

Résultats incluant tous les patients (avec ou sans sténose)

Analyse sur 7557 sujets avec un suivi de 37,2 mois. Un risque relatif de 2.31 (IC95% 1.58 - 3.39; p<0.001) était retrouvé entre le caractère hypoéchogène et le risque d'AVC ipsilateral. 23% des sujets avaient une plaque hypoéchogène. Le risque cumulé d'AVC ipsilateral était de 5.7% comparé à 2.4%.

Résultats pour les sténoses > 50%

Analyse sur 2095 sujets avec un suivi moyen de 29.7 mois. Un risque relatif de 2.61 (IC95% 1.47 – 4.63; p = 0.001) était retrouvé. 31% des patients avaient une plaque hypoéchogène avec un risque cumulé d'incidence d'AVC de 10.3% versus 4.1%

Le caractère hypoéchogène d'une plaque carotidienne confère un surrisque d'AVC homolatéral avec un risque relatif de 2.3 toutes plaques confondues et de 2.6 pour les plaques sténosantes de plus de 50

Auteur et année	Revue	Nbre de patients étudiés	Equipement	Technique de mesure de la sténose	Définition de l'échogénicité de plaque
O'Hollerhan 1987	Am J Surg	293	Non précisé	Combiné écho (section transversale) et Doppler	Qualitatif
Langsfeld 1989	J Vasc Surg	319	Hoffrel model 518 (sonde 7.5 MHz) ; medasonics model SPA 25	Combiné écho (section transversale) et Doppler	Qualitatif Type 1 : de prédominance hypo échogène Type 2 : lésion échogène avec zones hypo échogènes
Polak 1998	Radiology	4886	Sonde 6.7 MHz	Doppler	Qualitatif : échogénicité définie par rapport à la lumière
Mathiesen 2001	Circulation	177	Sondes 5-7Mhz	Doppler	Qualitatif (type 1 ou 2) : échogénicité définie / lumière
Gronholdt 2001	Circulation	111	Echo haute résolution et analyse d'image informatisée	Doppler	Qualitatif : GSM < 74
Nicolaidis 2005	Vascular	1092	Sondes 4-7MHz	Combiné Doppler et morphologiques dérivé NASCET et ECST	Qualitatif : Type 1 : hypo échogène uniforme, <15% échos brillants Type 2 : surtout hypo échogène, 15 à 50% occupé par échos brillants

8 Abstracts: Échogénicité de la plaque carotidienne et risque d'accident vasculaire cérébral dans les sténoses carotidiennes asymptomatiques: une revue systématique et une méta-analyse A Gupta al.Stroke 2015 ; 46:91-97.

Topakian 2011	Neurology	435	Dépendante du centre	Critères locaux	Qualitatif : Type 1 : hypo échogène uniforme Type 2 : surtout hypo échogène, > 50% plaque
Silvestrini 2013	J Cereb Blood Flow Metabol	621	Phillips IU22	Critères dérivés NASCET	Qualitatif ; uniformément hypo échogène

Tableau 1 : critères de caractérisation des plaques en échographie

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie: GSM

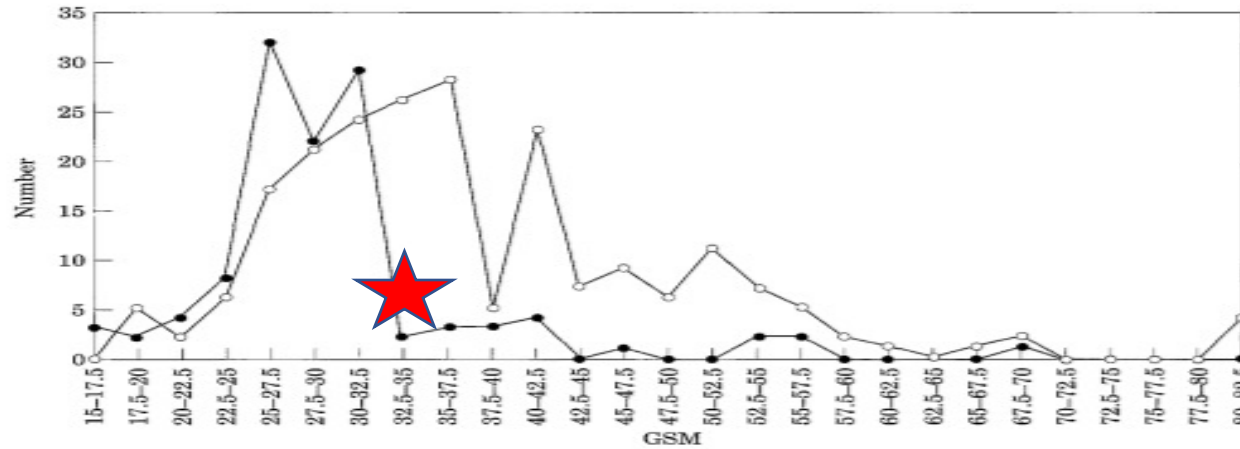


Fig. 1. The distribution of the grey scale medians (GSM) in plaques associated with cerebral infarction (●) and those not associated with infarction (○).

3 références pour l'identification des niveaux de gris :
la lumière artérielle: noir
muscle SCM : isoéchogène
Os: l'hyperéchogène

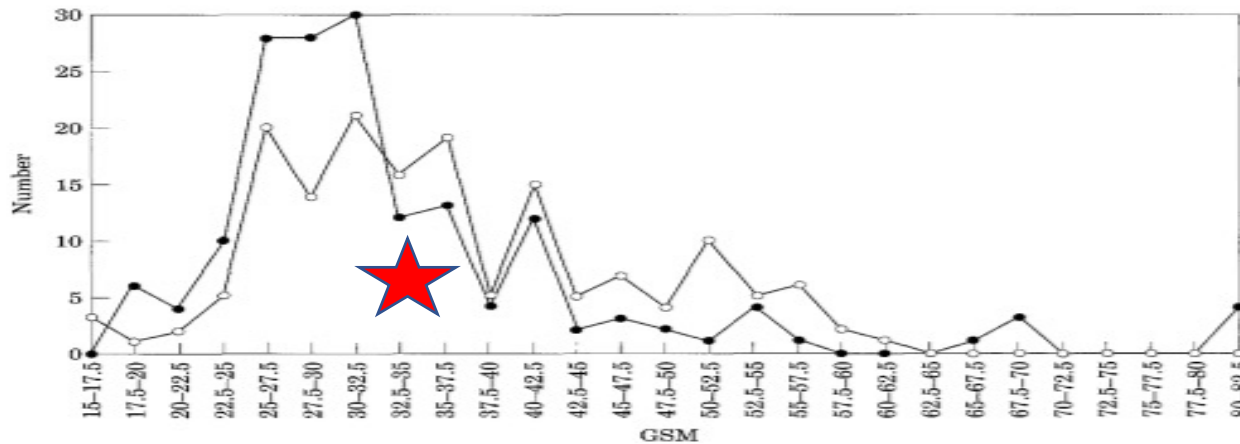


Fig. 2. The distribution of the grey scale medians (GSM) in symptomatic (●) and asymptomatic (○) plaques.

Un pré réglage pour l'analyse de plaque peut être effectué sur l'échographe

(gamme dynamique 65-70 dB, absence de persistance, courbe de gain verticale, profondeur d'exploration entre 3 et 3.5 cm)

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie : Sonovue

- **Produit de contraste: échographie:**

Durée de vie ≤ 5 min (injection en bolus)

EchoGen® (Sonos Ph. /Abbott)

Optison® (FSO69, MBI / Mallinckrodt)

SonoVue® (Br1, Bracco)

Definity® (DMP115, Dupont)

Néoangiogénèse au niveau vaso vasorum adventiels

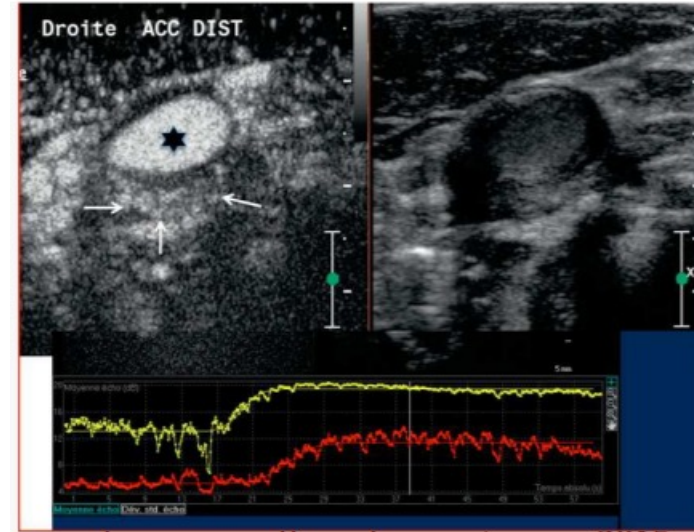
Néovascularisation : microbulles

Appréciation visuelle – subjective

Quantification automatisée possible – Ex: par le logiciel QLAB-Philips®

Intensité du rehaussement au sein de la plaque : chiffré selon un delta décibel ROI plaque/ROI lumière vasculaire.

Pb de comparaison intermachine et inter examinateur



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Echographie : HITS /MES

Signaux microemboliques (MES) ou HITS (High Intensity Transient Signals)

Doppler transcranien continu (marqueur d'instabilité de la plaque) :

Repérage de l'artère cérébrale moyenne à l'aide d'une sonde doppler de 2 MHz et d'un doppler transcrânien avec une profondeur choisie entre 48 et 58 mm pour obtenir un spectre optimal.

La sonde doppler est ensuite fixée sur la fenêtre temporelle acoustique

Un système d'analyse 64 ou 128 ou 256-point fast Fourier transform (FFT) et un filtre à 100 Hz sont utilisés.

La détection des MES est réalisée sur un monitoring doppler continu de 30 minutes à 1 heure. Un opérateur expérimenté écoute et observe le spectre doppler en continu pendant tout le temps du monitoring



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- TDM

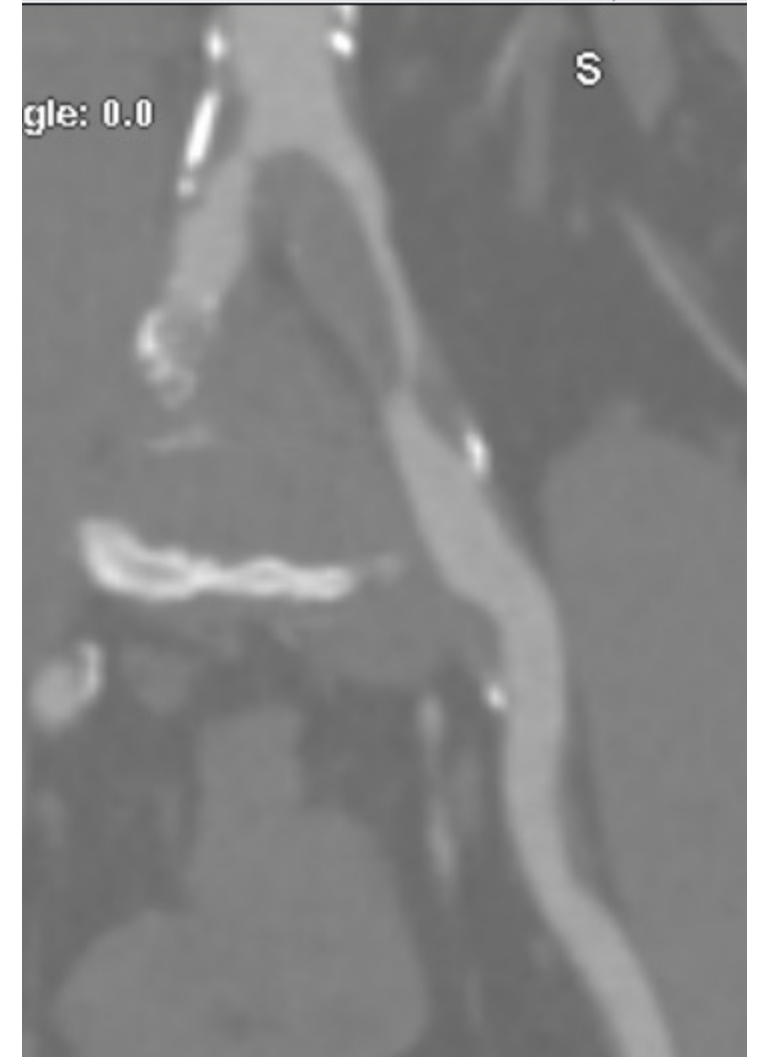
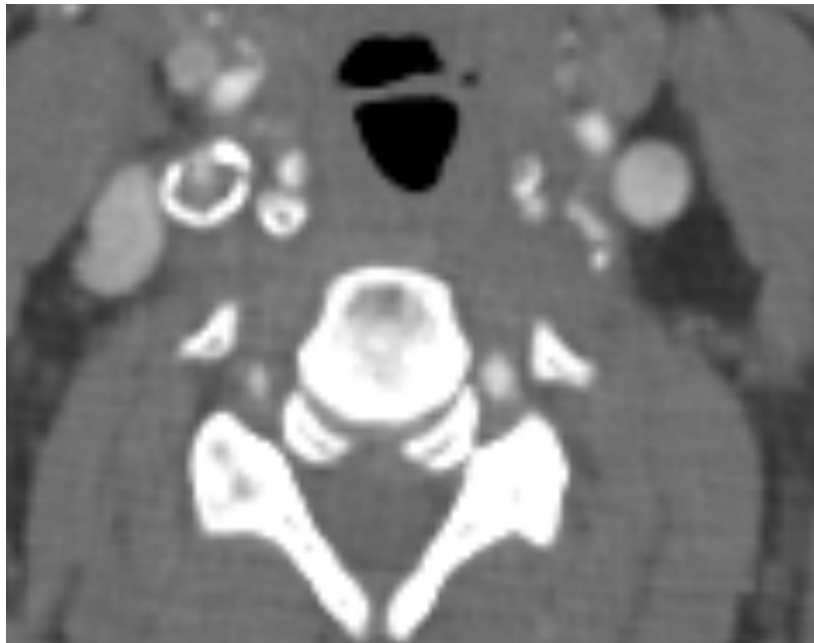
Analyse morphologique de la plaque

Hyper/hypo dense

Caractère homogène ou hétérogène

Caractère régulier, irrégulier

Ulcération de plaque



II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- IRM HR

IRM haute résolution avec ou sans injection de gadolinium
Non invasive

Mise en évidence des marqueurs d'instabilité: référence muscle

Rupture de la chape

Cœur lipidique

Ulcération

Thrombus intra-luminal

Hémorragie intra-plaque

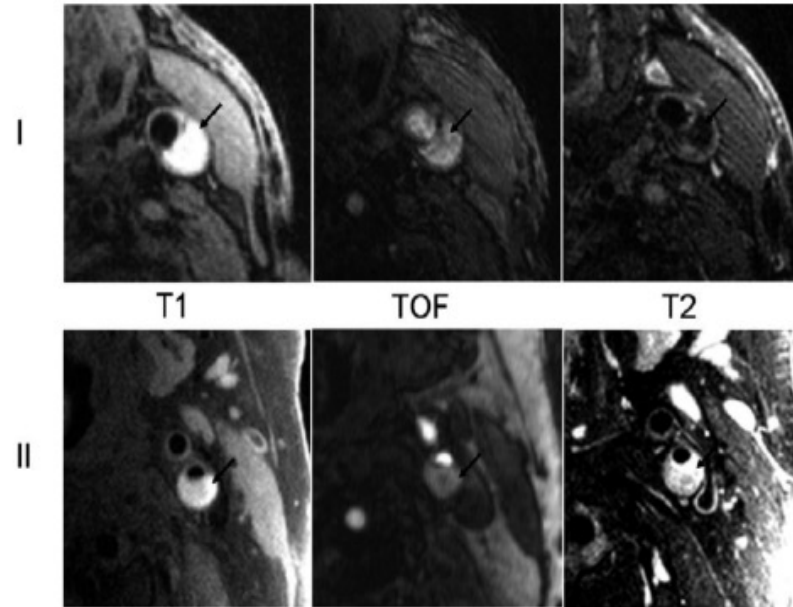


Fig. 1 : IRM Haute Résolution montrant une hémorragie intra-plaque récente (type I, rangée supérieure) et ancienne (type II, rangée inférieure) chez deux patients différents (flèches). L'hémorragie de type I apparaît en hypersignal T1 et TOF mais en hyposignal T2 contrairement à l'hémorragie ancienne qui est en hypersignal sur les trois pondérations.

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- IRM HR

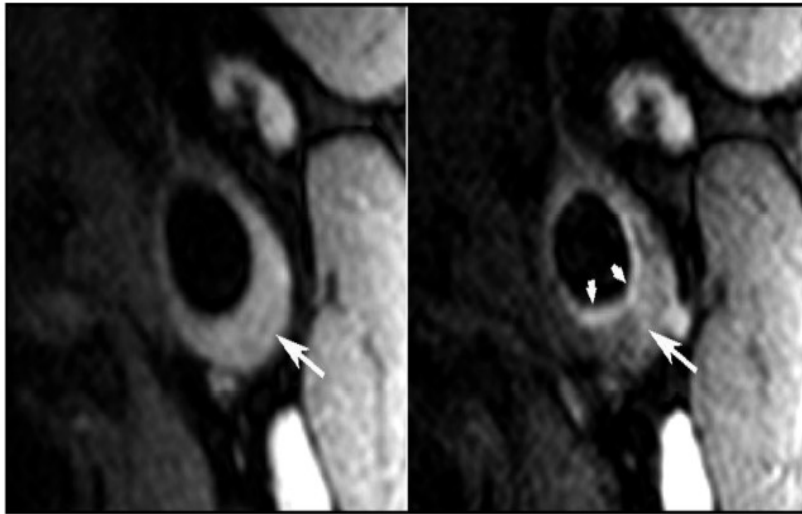


Fig. 3 : IRM Haute Résolution en coupe axiale de l'artère carotide commune gauche. Imagerie en pondération T1 avant (image de gauche) et 10 minutes après (image de droite) injection de gadolinium. Un meilleur contraste intra-plaque est obtenu après injection avec notamment possibilité de distinguer la chape fibreuse (petites flèches) du reste de la plaque (grandes flèches).



Fig. 4 : IRM Haute Résolution en pondération T1 d'une plaque carotidienne interne rompue. Une rupture de la chape fibreuse (flèche) est visible à la surface de la plaque chez ce patient présentant des épisodes d'accidents vasculaires ischémiques transitoires homolatéraux.

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- TEP FDG

Matériels et Méthodes:

37 P avec AVC cryptogénique < 14j

TEP FDG + TDM Tsao (+ IRM HR 13 P)

Intensité de captation du FDG : rapport de fixation tissu/sang (TBR), centrée sur la plaque (TBR max) et en moyennant la valeur du TBR le long de l'artère carotide homolatérale (TBR moyen).

Résultats

37 plaques carotidiennes homolatérales à l'AVC ont été détectées

Les degrés de sténose luminale plus élevés dans les artères homolatérales à l'AVC que controlatérale (40 % vs 10 % $p < 0,001$ pour les deux)

La prévalence de plaques hypodenses plus élevées dans l'artère homolatérale (49 % vs 22 %, $p < 0,05$).

Les RTS étaient plus élevés dans les artères carotides homolatérales au territoire de l'AVC vs controlatérales (RTS max : $2,75 \pm 1,18$ vs $2,05 \pm 0,55$ $p = 0,000007$).

La prévalence de plaques non sténosantes hypodenses avec $RTS_{max} > 1,80$ était significativement plus élevée dans l'artère carotide homolatérale vs controlatérale (71 % vs 34 % respectivement, $p < 0,05$).

Parmi les pts présentant une plaque hypodense et hypermétabolique, une IRM-HR de la paroi artérielle a été réalisée chez 8 pts et une endartérectomie a été réalisée chez 4 pts, confirmant également dans tous les cas le caractère compliqué de la plaque

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- TEP FDG

Conclusion

Dans cette étude, nous avons retrouvé une prévalence élevée de **plaques hypodenses non sténosantes hypermétaboliques ($RTS_{max} > 1,80$)** dans l'artère carotide homolatérale à l'AVC, suggérant un lien causal entre de telles plaques et la survenue d'AVC

Comparativement à l'IRM-HR, l'analyse combinée TEP18FDG/angioscanner des plaques carotidiennes présente l'avantage d'être **simple et facile à implémenter** et autorise une exploration en un temps de l'ensemble des troncs supra-aortiques.

II. Caractérisation de la plaque à risque

II.b) Imagerie- Conclusion

Nombreuses méthodes d'imagerie complémentaires

ACTRIS

- Prospective multicentrique Française
- Pr MAS (Paris) et soutenue par la SFMV
- Comparer la chirurgie carotidienne combinée à un traitement médical optimum versus un traitement médical seul chez des patients avec **sténose carotidienne asymptomatique** de plus de **60% (NASCET)** ayant au moins un **critère d'instabilité** parmi lesquels :

Signaux micro emboliques détectés en Doppler transcrânien

Altération de la réserve vasomotrice en Doppler transcrânien

Hémorragie intra plaque en IRM

Progression sévère et rapide de la sténose

II. Caractérisation de la plaque à risque

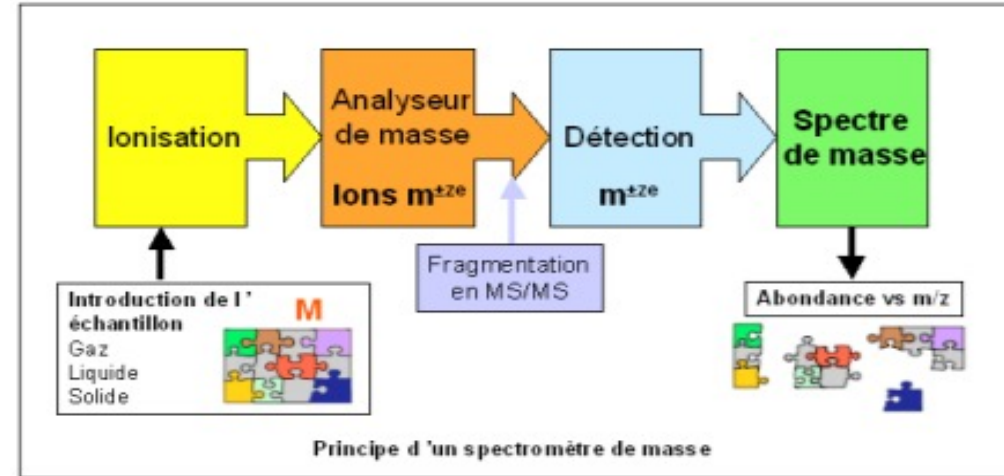
II.b) Moléculaire

Spectrométrie de masse ?

Méthode destructive

Données structurales

Fragmentation (ionisation) du tissu



Séparation des ions (par un champ magnétique) et caractérisation (qualitativement et quantitativement).

III. Traitement Médical

III. Traitement Médical

1. Prise en charge et correction des FDR CV

1. Traitement médical

Statines

Antiagrégant plaquettaire

+/- Anticoagulant

III. Traitement

Statines :

2 études ACAS et ACST

Patients asymptomatiques avec une sténose carotidienne d'au moins 60%

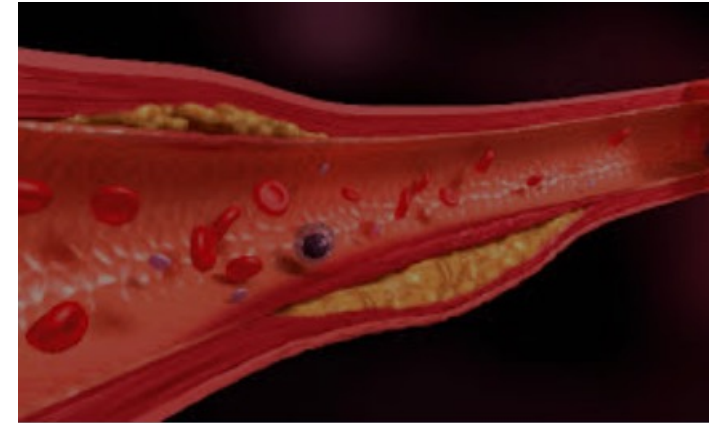
Bénéfice endartécriectomie : **minime** (une réduction du risque absolu de seulement 1% par an par l'endartériectomie)

Bénéfice moindre du fait des **progrès du traitement médical** anti athéromateux (statines notamment) et de la réduction du risque d'AVC qui en a résulté (actuellement de l'ordre de 1% par an).

III. Traitement

Statines :

Hypolipémiant, Anti-inflammatoire



Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients

C O'Regan, P Wu, P Arora, D Perri, and EJ Mills.

Review published: 2008.

42 essais randomisés (n=121,285, range 71 to 20,536)

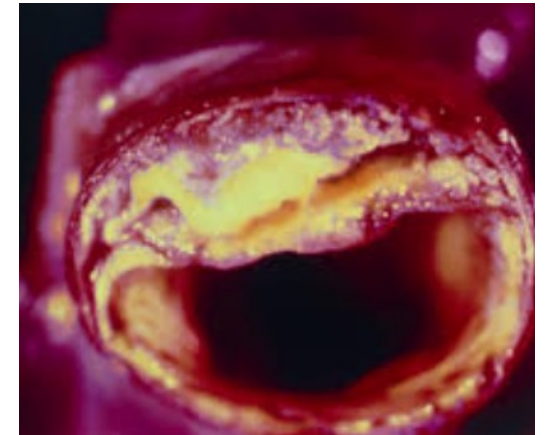
Suivi moyen 1 à 6 ans

P avec statines

Réduction de tous les AVC (RR 0.84, 95% CI 0.79 to 0.91; n=121,285, I²=0%)

Décès cardiovasculaires (RR 0.81, 95% CI 0.74 to 0.90; n=57,599, I²=21%)

Evenements cérébro vasculaires non hémorragiques (RR 0.81, 95% CI 0.69 to 0.94; n=58,604, I²=49%).



III. Antiagrégant

- Aspirine: Inhibiteur irréversible des plaquettes en inhibant la Cyclo-oxygénase²
- Inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂: Réversible : agrégation plaquettaire

Stabilizing Role of Platelet P2Y₁₂ Receptors in Shear-Dependent Thrombus Formation on Ruptured Plaques

Reyhan Nergiz-Unal¹, Judith M. E. M. Cosemans¹, Marion A. H. Feijge¹, Paola E. J. van der Meijden¹, Robert F. Storey², J. J. J. van Giezen³, Mirjam G. A. oude Egbrink⁴, Johan W. M. Heemskerk¹, Marijke J. I. Kuijpers^{1*}

Methodology: Plaques in the carotid arteries from *Apoe*^{-/-} mice were acutely ruptured by ultrasound treatment, and the thrombotic process was monitored via intravital fluorescence microscopy. Thrombus formation *in vitro* was assessed in mouse and human blood perfused over collagen or plaque material under variable conditions of shear rate and coagulation. Effects of two reversible P2Y₁₂ blockers, ticagrelor (AZD6140) and cangrelor (AR-C69931MX), were investigated.

Principal Findings: Acute plaque rupture by ultrasound treatment provoked rapid formation of non-occlusive thrombi, which were smaller in size and unstable in the presence of P2Y₁₂ blockers. *In vitro*, when mouse or human blood was perfused over collagen or atherosclerotic plaque material, blockage or deficiency of P2Y₁₂ reduced the thrombi and increased embolization events. These P2Y₁₂ effects were present at shear rates $>500 \text{ s}^{-1}$, and they persisted in the presence of coagulation. P2Y₁₂-dependent thrombus stabilization was accompanied by increased fibrin(ogen) binding.

Conclusions/Significance: Platelet P2Y₁₂ receptors play a crucial role in the stabilization of thrombi formed on atherosclerotic plaques. This P2Y₁₂ function is restricted to high shear flow conditions, and is preserved in the presence of coagulation.

III. Anticoagulant

Au cas par cas

Discussion avec les neurovasculaires et les chirurgiens vasculaires

En phase aigue:

HNF IVSE

HBPM

Rarement AVK ou AOD

Merci de votre attention