

Rezumat Teză de Doctorat

MANAGEMENTUL INTERVENȚIONAL AL STENOZEI CAROTIDIENE

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC
Prof. Dr. Constantin Ciuce

DOCTORAND
Alexandra Alina Lazăr

CUPRINSUL PRESCURTAT AL TEZEI DE DOCTORAT

PARTEA GENERALĂ	5
1. LISTA PRESCURTĂRILOR UTILIZATE	6
2. INTRODUCERE	7
3. NOȚIUNI DE ANATOMIE	8
4. PREZENTARE CLINICĂ	11
5. DIAGNOSTICUL BOLII OCLUZIVE CAROTIDIENE	12
5.3 Rolul examinării ultrasonografice în angioplastie și stentare	12
6. TRATAMENTUL STENOZEI CAROTIDIENE	13
6.1 Terapie medicamentoasă	13
6.2 Tratamentul chirurgical al bolii carotidiene	14
6.3 Tratamentul nechirurgical, intervențional al stenozei carotidiene	18
6.3.1 Angioplastia percutană cu balon	18
6.3.2 Stentarea carotidiană (SC)	19
6.3.2.1 Indicațiile SC	20
6.3.2.2 Condiții care conferă un risc crescut pentru efectuarea SC	20
6.3.2.3 Evaluarea preintervențională a pacientului	20
6.3.2.4 Medicația periintervențională	21
6.3.2.5 Tehnica SC	21
6.3.2.6 Îngrijirea postprocedurală	21
6.3.2.7 Tipuri de stenturi utilizate în leziunile carotidiene	22
6.3.2.8 Protecția antiembolică	23
6.3.2.9 Baloane de angioplastie	25
6.3.2.10 Complicații procedurale și imediat post-procedurale	25
6.3.2.10.1 Complicații embolice	25
6.3.2.11 Complicații postprocedurale	27
6.3.2.12 Rezultatele SC	28
6.3.2.13 Restenoza în stent (SIS)	30
6.3.2.13.1 Predictorii SIS	31
6.3.2.13.2 Evoluția SIS	31
6.3.2.13.3 Diagnosticul SIS	31
6.3.2.13.4 Tratamentul SIS	32
PARTEA SPECIALĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE	34
STUDIUL CLINIC PROSPECTIV ASUPRA SC CU STENTURI AUTO-EXPANDABILE. COMPLICAȚII PERIPROCEDURALE ȘI PE TERMEN LUNG. TRATAMENTUL SIS	35
7. DATE GENERALE, PREMISĂ	35
8. OBIECTIVE	36
9. MATERIAL SI METODĂ	37
9.1 Selecția pacienților	37
9.2 Indicația de stentare	37
9.3 Examinarea eco-Doppler carotidiană	39
9.3.1 Analiza ecografică a caracteristicilor morfologice a plăcilor aterosclerotice carotidiene dinaintea procedurii de stentare	46
9.4 Explorarea angiografică	47
9.5 Tratament medicamentos	49

9.6 Stenturi folosite	49
9.7 Dispozitive de protecție cerebrală	50
9.8 Definiții	51
9.9 Analiza statistică	51
10. REZULTATE	52
10.1 Aspecte clinice	52
10.2 Aspecte tehnice procedurale	55
10.3 Complicații periprocedurale	59
10.3.1 Complicații embolice	59
10.3.1.1 Analiza univariată a influenței caracteristicilor clinice ale pacienților asupra apariției complicațiilor embolice .	59
10.3.1.2 Influența simptomatologiei inițiale și respectiv a caracteristicilor morfologice ale plăcilor ATS stentate asupra apariției evenimentelor embolice	61
10.3.1.3 Influența factorilor tehnici procedurali asupra evenimentelor embolice periprocedurale	62
10.4 Complicații tardive ale SC	64
10.4.1 SIS	64
10.4.1.1 Influența caracteristicilor clinice asupra apariției SIS	64
10.4.1.2 Influența factorilor tehnici procedurali asupra apariției SIS	66
10.5 Analiza incidenței complicațiilor embolice și respectiv a SIS în funcție de gradul de postdilatare efectuat	74
10.6 Strategia terapeutică a pacienților cu SIS .	79
11. DISCUȚII	85
11.1 Analiza factorilor de predicție a evenimentelor embolice periprocedurale	86
11.1.1 Influența caracteristicilor clinice ale pacienților asupra evenimentelor embolice	87
11.1.2 Influența caracteristicilor ecografice ale plăcilor ATS asupra evenimentelor embolice periprocedurale	87
11.1.3 Influența factorilor tehnici procedurali asupra evenimentelor embolice	89
11.1.3.1 Influența filtrelor de protecție asupra complicațiilor periprocedurale	89
11.1.3.2 Influența tipului de stent asupra evenimentelor embolice	90
11.1.3.3 Influența predilatării stenozei înaintea inserării stentului asupra evenimentelor embolice	91
11.1.3.4 Influența postdilatării stenozei asupra evenimentelor embolice	91
11.2 Sindromul de hiperperfuzie cerebrală	92
11.3 Spasmul carotidian	93
11.4 Complicații tardive – Stenoza în stent	93
11.4.1 Influența caracteristicilor clinice asupra apariției SIS.	95
11.4.2 Influența factorilor tehnici procedurali asupra apariției SIS	96
11.4.3 Tratamentul optim al SIS	101
12. CONCLUZII	104
13. CONTRIBUȚII PERSONALE. PERSPECTIVE ÎN SC	106

CUVINTE CHEIE: artera carotidă, stenoza carotidiană, accident vascular cerebral, stent carotidian autoexpandabil, stentarea carotidiană, carotidendarterectomia, stenoza în stent

1. INTRODUCERE

Boala aterosclerotică a vaselor extracraniene este responsabilă pentru cca 30% din accidentele vasculare cerebrale (AVC). În SUA, AVC este a treia cauză de mortalitate după bolile cardiovasculare și cancer. Rata de mortalitate este cuprinsă între 10-35% (cca 164000 decese/an). Circa 30% dintre pacienții care au suferit un AVC mor în primul an după eveniment.

Carotidendarterectomia (CEA) asociată cu tratamentul factorilor de risc ai bolii cerebrovasculare reprezintă azi terapia standard în prevenția primară și secundară a AVC la pacienți cu stenoză semnificativă a

arterei carotide interne (ACI). Stentarea carotidiană (SC) a apărut relativ recent ca metodă alternativă, mai puțin invazivă, a carotidendarterectomiei (CEA).

Procedura de stentare încă nu este standardizată. Clasic, procedura prevede o dilatare inițială cu balon (predilatarea) pentru a facilita accesul altor dispozitive, plasarea (opțională) a unui dispozitiv de protecție antiembolică urmată de poziționarea unui stent și respectiv de postdilatarea cu balon pentru a obține expansiunea maximă a vasului după stentare. Toate aceste etape procedurale au, implicit un risc tromboembolic. Pentru a reduce complicațiile tromboembolice, diverși autori au încercat să renunțe la unele dintre aceste etape.

Aprecierea eficienței pe termen lung a stentării carotidiene se face, în principal, prin urmărirea stenozei în stent (SIS). În ciuda numeroaselor studii publicate, încă nu s-a stabilit care este managementul optim al SIS a cărei incidență variază în literatură ca urmare a criteriilor de definiție diferite, a criteriilor de gradare a severității, a metodelor diagnostice diferite și a duratei urmăririi.

În studiul de față am raportat incidența complicațiilor periprocedurale, și a SIS -complicație pe termen lung, am analizat factorii predictorii de complicații și am încercat să elaborăm o strategie terapeutică în care să reducem manoperele cu potențial emboligen. Astfel ne-am propus să demonstrăm că, folosind rareori predilatate și respectiv o postdilatare mai blândă, chiar cu remanența unei stenoze reziduale, vom obține rezultate mai bune pe termen scurt (incidența mai mică a complicațiilor periprocedurale) comparativ cu intervențiile mai agresive, iar pe termen lung, rata de restenoză nu este mai mare.

Teza este alcătuită din două mari capitole: partea generală, care realizează o sinteză a datelor din literatură și partea specială destinată cercetărilor personale.

PARTEA GENERALĂ

În acest capitol se regăsesc datele actuale din literatura de specialitate tratate în cinci subcapitole ce se referă la noțiuni de anatomie a circulației cerebrale, diagnosticul bolii stenozante carotidiene și respectiv tratamentul acesteia cu enumerarea studiilor și a trialurilor care au comparat cele două metode SC și CEA. Am descris pe larg tehnica SC, complicațiile și rezultatele acestei metode.

CONTRIBUȚII PERSONALE

MATERIAL ȘI METODE

În studiul clinic de față, ce este unul prospectiv, observațional, am inclus, între ianuarie 2001 și ianuarie 2011, 164 de pacienți cărora li s-au efectuat 180 de proceduri de stentare. Am inclus numai pacienții cărora li s-au implantat stenturi auto-expandabile. S-au stentat pacienții simptomatici cu stenoze carotidiene de severitate $\geq 50\%$ și respectiv pacienții asimptomatici cu stenoze carotidiene a căror severitate a fost $\geq 70\%$. Repermeabilizarea percutană (și nu chirurgicală) a fost aleasă în prezența uneia dintre condițiile care conferă un risc chirurgical înalt sau, la dorința expresă a pacientului.

Intervenția de revascularizare percutană la asimptomatici s-a justificat prin necesitatea permeabilizării unei carotide în prezența ocluziei sau a stenozei semnificative a carotidei contralaterale înaintea unei intervenții chirurgicale mari, cel mai adesea pe cord sau intervenție de by-pass pentru arteriopatie cronică obliterantă.

Șase dintre proceduri s-au efectuat pentru SIS, iar restul leziunilor au fost reprezentate de stenoza carotidei native.

Dintre cele 180 de stenturi folosite majoritatea (72%) au fost din aliaj Nitinol; restul au fost din aliaj de cobalt-Wallstent (28%). În 173 de proceduri s-au folosit dispozitive de protecție antiembolică (DPA) acestea fiind toate filtre.

Pacienții au fost evaluați inițial, în perioada periprocedurală și ulterior la intervale regulate conform unui protocol prestabilit (respectiv la o lună, la șase luni și anual după aceea); evaluarea s-a efectuat clinic și prin ecografie Doppler color. Aprecierea ecografică inițială a carotidelor a constat în cuantificarea severității stenozei carotidiene și respectiv în analiza ecografică a caracteristicilor morfologice a plăcilor aterosclerotice carotidiene. Severitatea stenozei carotidelor native a fost apreciată pe baza velocităților fluxului sanguin viteza sistolică la nivelul stenozei ACI și raportul acesteia cu viteza sistolică măsurată în ACC cu doi centimetri înainte de bifurcație. Criteriile de definire a SIS diferă de cele care definesc stenoza carotidei native. Am cuantificat SIS folosind criteriile velocimetrice ale lui Yung-Wei Chi.

Tuturor pacienților cărora li s-a decelat preinvaziv o stenoză de cel puțin 50% a arterei carotide native sau SIS $\geq 70\%$ le-a fost efectuată angiografia considerată metoda gold-standard de diagnosticare a stenozei carotidiene.

Toate procedurile percutane s-au efectuat sub anestezie locală; stentarea carotidiană s-a realizat în majoritatea cazurilor folosind dispozitive de protecție antiembolică pentru a capta eventualele particule embolice ce s-ar putea disloca intraprocedural. Mărimea stentului s-a ales în funcție de diametrul maxim al arterei de stentat măsurat ecografic înainte de procedură. Selecția tipului de stent s-a făcut după preferința intervenționistului, după caracteristicile leziunii de stentat și în funcție de disponibilitatea comercială a acestora.

După stentare, dacă rezultatul a fost suboptimal, s-a efectuat post-dilatare cu balon al cărui diametru s-a ajustat în funcție de diametrul distal de referință al vasului. (S-a considerat rezultat suboptimal înaintea și după efectuarea postdilatării stenoza reziduală $>30\%$)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

SC s-a impus tot mai ferm în ultimii 25 de ani ca și alternativă a CEA. La început, tehnica a constat în angioplastie cu balon. Ulterior, trecerea la stentare s-a făcut extrapolând experiența de la arterele coronare unde s-a observat că, la folosirea combinată a angioplastiei cu balon și a stentării, apar mai puține evenimente clinice adverse, recul mai mic al plăcii ATS, patența mai bună a vasului, mai puțină restenoză.

În studiul de față am apreciat fezabilitatea și siguranța stentării carotidiene și am raportat rezultatele pe termen scurt, și lung a SC prin urmărirea complicațiilor periprocedurale (0-30 zile) și la distanță - SIS.

Am analizat potențialii factori care cresc incidența complicațiilor periprocedurale (factori ce țin de pacient, de compoziția plăcii aterosclerotice, apreciată prin metode ecografice și respectiv de tehnica de stentare și de dispozitivele folosite pentru stentare).

Am urmărit factorii care cresc incidența SIS și am analizat modalitățile de tratament ale SIS prin prisma experienței clinicii noastre.

În lotul de pacienți urmăriți pe o perioadă îndelungată nu a existat nici un deces în timpul stentării.

COMPLICAȚIILE PERIPROCEDURALE

Complicații embolice și analiza factorilor predictivi ale acestora

Complicațiile periprocedurale au apărut la 11.1% dintre pacienți, dar majoritatea lor au fost minore, de tipul spasmului carotidian (5.5%). Sindromul de hiperperfuzie a apărut la 2.77% dintre pacienți.

În seria studiată de noi am raportat 5 evenimente embolice acute (2.77%) - 3 AIT și 2 AVC.

Rata complicațiilor embolice periprocedurale în seria noastră de pacienți a fost comparabilă cu cea publicată în literatură și se încadrează în limita riscului perioperator după CEA.

Toate evenimentele embolice au survenit la stentarea stenozelor carotidiene native; nici un pacient la care s-a intervenit pentru SIS nu a avut embolie periprocedurală.

Influența caracteristicilor clinice ale pacienților asupra evenimentelor embolice

În studiul publicat de noi nici una dintre caracteristicile clinice ale pacienților stentați nu a constituit un predictor pentru apariția evenimentelor embolice periprocedurale așa cum a reieșit din analiza statistică univariată

Influența caracteristicilor ecografice ale plăcilor aterosclerotice (ATS) asupra evenimentelor embolice periprocedurale

În studiul nostru nu am găsit o corelație semnificativă statistic între morfologia plăcii ATS și apariția evenimentelor embolice ($p=0.58$) dar toate evenimentele embolice periprocedurale au survenit la pacienți cu plăci ATS caracterizate ecografic ca fiind hipoecogene. Patru dintre acestea aveau eroziuni, caracteristică ce încadrează aceste plăci în categoria celor complicate cu mare potențial emboligen. Ecografia ar putea constitui astfel una dintre metodele imagistice de selecție mai riguroasă a leziunilor carotidiene ce urmează a fi stentate. Pacienții cu leziuni cu risc emboligen crescut pot avea beneficiu mai mare prin revascularizare chirurgicală.

Influența factorilor tehnici procedurali asupra evenimentelor embolice

Influența filtrelor de protecție asupra complicațiilor periprocedurale

În studiul nostru, omiterea DPA n-a fost factor predictor pentru evenimente embolice; din cele 5 evenimente embolice 4 au survenit la pacienți la care s-a folosit protecția antiembolică. 3 dintre acestea au fost accidente ischemice tranzitorii (AIT) clinic manifeste în timpul procedurii iar unul a fost AVC ce s-a manifestat la 5 zile post-procedural. La 3 dintre acești pacienți cu accidente embolice postdilatarea s-a efectuat cu balon de 5 și 6 mm (postdilatare agresivă).

Influența tipului de stent asupra evenimentelor embolice

În studiul nostru nu am găsit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește complicațiile embolice periprocedurale atunci când au fost folosite stenturi de nitinol vs aliaj Co (Wallstent) ($p=0.28$), stenturi cu celule închise vs cele cu celule deschise ($p=0.98$), stenturi cilindrice vs conice ($p=0.85$).

Influența predilatării stenozei înaintea inserării stentului

Noi am efectuat predilatarea în decursul a 19 proceduri (10.5%); nici un pacient cărui i s-a efectuat predilatarea nu a suferit embolii periprocedurale. Explicația poate veni de la caracterul calcific al acestor plăci care a impus predilatarea, plăci ce au un risc emboligen mai mic.

Influența postdilatării stenozei asupra evenimentelor embolice asupra evenimentelor embolice

Complicațiile periprocedurale au fost similare între grupurile de pacienți cu grade diferite de postdilatare deși, cele mai multe evenimente embolice ca număr au apărut în grupul celor dilatați cu balon de 5 și 6 mm. Ne punem atunci întrebarea firească: mai este oare necesară postdilatarea și mai ales una agresivă? Expansiunea în timp a stentului cu o instrumentare minimă determină o agresiune mai mică a peretelui arterial.

COMPLICAȚII TARDIVE - Stenoza în stent

Incidența SIS în studiul nostru a fost de 3.33%, mult mai mică decât cea raportată postangioplastie singură și comparabilă cu cea a CEA, confirmând astfel competitivitatea celor două metode.

Timpul de apariție a restenozei s-a situat la majoritatea pacienților în jurul a 12 luni, (12 L, 12 L, 14 L, 36 L, 42 L); o restenoză a apărut precoce, la 6 luni, fiind, foarte probabil explicată de rezultatul suboptimal postprocedural (stenoză reziduală=40% lăsată ca atare ca urmare a stării clinice a pacientului). S-au înregistrat și două restenoze tardive.

Factorii specifici care prezic SIS diferă între studii și rămân a fi elucidați în continuare.

Influența caracteristicilor clinice asupra apariției SIS

Compararea *caracteristicilor demografice și a comorbidităților* pacienților care au dezvoltat SIS vs cei fără restenoză nu a demonstrat diferențe semnificative între grupuri.

În seria studiată de noi nu am avut pacienți cu stenoze carotidiene post CEA considerată a fi un predictor puternic al SIS. De asemenea, în studiul nostru am inclus doar un singur pacient cu stenoză post iradiere pe zona cervicală pentru un neoplasm laringian operat în prealabil. Stentarea la acest pacient nu a fost însă urmată de SIS.

Influența factorilor tehnici procedurali asupra SIS

În studiul de față, noi am găsit diametrul stentului mai mare de 9 mm predictor pentru SIS. În studiul nostru am demonstrat o corelație semnificativă statistic între apariția SIS și *lungimea stentului*.

La analiza univariată nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește rata de restenoză în funcție de *tipul de stent folosit* (aliaj Co-Wallstent vs aliaj nitinol) deși procentual restenoza a apărut mai frecvent în stenturile de aliaj Co (Wallstent) (7.84%) decât în stenturile de nitinol (1.55%); curbele Kaplan Meier au arătat un interval liber de restenoză mai bun în cazul stenturilor de nitinol ($p=0.05$). Nu am găsit influențe ale *designului stentului* (cu celule închise sau deschise) și nici a formei stentului asupra incidenței restenozei.

SC are drept scop restaurarea fluxului sanguin prin artera carotidă și îndepărtarea sursei emboliei, dar tentativa de-a restabili un lumen perfect folosind baloane prea mari are riscul rupturii plăcii ATS și a embolizării de particule precum și cauzarea unor reflexe excesive de sinus carotidian (hipotensiune și bradicardie). Cea mai mare îngrijorare legată de SC este cea privind riscul embolizării de particule de la nivelul plăcii ATS. Atât predilatarea cât și depunerea stentului și postdilatarea pot determina embolii cerebrale așa cum s-a demonstrat prin monitorizarea Doppler transcraniană, ce a detectat semnale embolice în timpul tuturor celor trei faze ale stentării. Unele studii au demonstrat că cea mai mare cantitate de emboli este generată de postdilatare, atunci când spirele stentului sunt "strivite" de placa ATS". După ce s-a demonstrat potențialul emboligen al acestor proceduri, în anumite protocoale, s-a standardizat folosirea dispozitivelor de protecție antiembolică.

Studiul nostru a găsit o corelație între *gradul stenozei reziduale* și SIS. Nu există însă un ghid care să fi standardizat metoda și care să fi stabilit care este rezultatul optim al SC, valoarea stenozei reziduale optime la care postdilatarea nu mai e necesară. Prin consens s-a stabilit că stenoza reziduală $\leq 30\%$ nu mai impune efectuarea postdilatării. Valoarea cut-off a stenozei reziduale ce este predictor pentru SIS am găsit-o printr-o curbă ROC ca fiind 23%.

În studiul de față am încercat să demonstrăm că nu este necesară obținerea unui rezultat postprocedural perfect pentru o evoluție ulterioară bună; măsurând diametrul stentului imediat post-procedural și ulterior la date prestabilite conform protocolului am văzut, ca și alți autori că stenturile autoexpandabile continuă să-și amelioreze diametrul în timp (remodelare pozitivă). Astfel, am dorit să demonstrăm că incidența SIS nu este mai mare dacă rămâne o stenoză reziduală ca urmare a folosirii unor manopere intervenționale blânde - reprezentate de omiterea predilatării și a postdilatării sau efectuarea unei postdilatări cu balon de dimensiuni reduse (4 mm, 4.5 mm).

Noi am comparat rezultatele între trei grupuri de pacienți în funcție de *postdilatarea* efectuată; astfel injuria vasculară a fost evitată prin omiterea postdilatării la 24 pacienți sau efectuarea uneia blânde cu balon cu diametrul de 4 și 4.5 mm la 70 pacienți; la 86 de pacienți s-a efectuat o postdilatare mai agresivă cu balon de 5 și 6 mm. Incidența SIS și a evenimentelor embolice periprocedurale nu a diferit între cele trei grupuri ($p=0.92$). Criteriul de omitere a postdilatării a fost stenoza reziduală acceptabilă pe care am considerat-o inițial $< 30\%$. Studiul nostru demonstrează astfel că omiterea *predilatării* (efectuată doar la 19 pacienți) și efectuarea unei postdilatări blânde chiar cu riscul neobținerii unui lumen perfect (doar 39% dintre cei cu postdilatare blândă au avut stenoză reziduală $< 23\%$ față de 49% dintre cei cu postdilatare agresivă) nu determină în timp o incidență a SIS mai mare iar rata de complicații periprocedurale este acceptabilă.

Astfel, obținerea unui lumen vascular acceptabil (stenoza reziduală $\leq 23\%$) și evitarea injuriei mediei printr-o postdilatare excesivă este preferabilă maximizării lumenului printr-o postdilatare agresivă. Procedurile agresive sunt potențial cauzatoare de evenimente embolice fără beneficiu suplimentar pe termen lung. Dacă plasarea stentului fără postdilatare cu balon este urmată de un rezultat favorabil - reducerea semnificativă a stenozei și prevenirea AVC, procedura devine tehnic mai simplă și mai sigură în ceea ce privește riscul de AVC.

Noi credem că, prin incidențele similare ale SIS la cele 3 grupuri de pacienți la care a diferit gradul postdilatării, aceasta din urmă poate lipsi sau poate fi una blândă pentru a minimaliza trauma vasculară.

Tratamentul optim al SIS nu este standardizat. Atât procedurile endovasculare cât și cele chirurgicale au fost raportate în literatură.

În studiul nostru am avut 6 pacienți cu SIS dintre care 5 cu restenoză $\geq 70\%$.

Restenozele au survenit în stenturi auto-expandabile implantate astfel: 3 pentru stenoza semnificativă a vasului nativ; în celelalte 3 cazuri restenozele au survenit: în două cazuri în stenturi auto-expandabile inserate pentru restenoza stenturilor balon-expandabile implantate inițial pe vas unic cerebral, iar într-un alt caz a fost vorba de o re-restenoză survenită la 12 luni de la angioplastia cu balon a primei restenoze în stentul auto-expandabil inițial.

Modalitățile de tratament descrise de noi au constat în angioplastie \pm stentare. Nici un pacient cu SIS în seria de pacienți urmărită de noi, n-a fost tratat chirurgical.

Unul dintre cei șase pacienți a fost urmărit la intervale de 6 luni fără a se constata progresia restenozei, aceasta rămânând la 50%; în condițiile în care pacientul a rămas asimptomatic ne-am abținut de la orice procedură intervențională. În cazul celorlalți 5 pacienți s-a efectuat angioplastie percutană și implantarea a 4 stenturi autoexpandabile și respectiv a unui DES pentru o re-restenoză în stent anterioară. Evoluția re-stenozelor astfel tratate a fost bună: unul dintre stenturile implantate a prezentat re-restenoză după 12 luni tratată prin angioplastie cu balon. Un alt pacient la care s-a implantat DES a decedat după 76 luni, decesul survenind din cauză cardiacă. La data decesului stentul a fost patent cu semne hiperplazie neointimală minimă.

Cu excepția acestui din urmă pacient care a prezentat tromboză acută intrastent (în DES) din cauza exploziei balonului, toate procedurile endovasculare prin care am tratat SIS au decurs fără complicații periprocedurale.

CONCLUZII

1. Rata de complicații periprocedurale a fost de 11.1%. Majoritatea complicațiilor periprocedurale au fost benigne de tipul spasmului carotidian (5.5%) și respectiv sindrom de hiperperfuzie (2.7%).

2. Rata complicațiilor embolice periprocedurale a fost de 2.77%. Procentual ea a fost mai mare în grupul pacienților cărora li s-a efectuat postdilatare agresivă – cu balon de 5 și 6 mm (3.49%) față de grupul pacienților cărora li s-a efectuat postdilatare blândă – cu balon de 4 și 4.5 mm (1.43%).

3. Profilul clinic al pacienților și modalitatea de manifestare a bolii carotidiene nu au prezis evenimentele embolice ulterioare.

4. Evenimentele embolice periprocedurale au survenit în toate cazurile (deși fără semnificație statistică ($p=0.58$) la pacienți cu plăci ATS carotidiene caracterizate ecografic ca fiind hipocogene. În 4 din 5 cazuri plăcile ATS aveau eroziuni caracteristice demonstrate ecografic și cunoscute a avea un risc crescut emboligen. Ecografia ar putea constitui astfel una dintre metodele imagistice de selecție mai riguroasă a leziunilor carotidiene ce urmează a fi stentate. Pacienții cu leziuni cu risc emboligen crescut pot avea beneficiu mai mare prin revascularizare chirurgicală.

5. Rata de SIS >50% în lotul studiat de noi a fost de 3.33% iar cea de >70% a fost de 2.77%, rată comparabilă cu cea din alte studii europene publicate și, de asemenea, comparabilă cu cea a CEA, făcând alături de incidența scăzută a evenimentelor embolice, dovada fezabilității metodei.

6. Diagnosticul ecografic al SIS a fost confirmat în cvasitotalitatea cazurilor. Într-un singur caz ecografia a supraestimat severitatea SIS. Ecografia Doppler color este o metodă neinvazivă și eficientă pentru urmărirea pe termen lung a pacienților cărora li s-a practicat SC și depistarea acurată a SIS.

7. La majoritatea pacienților SIS a apărut în primul an de la implantarea stentului; restenoza tardivă este însă posibilă și a apărut la 2 pacienți.

8. La analiza univariată, profilul clinic al pacientului (comorbidități asociate și factorii de risc pentru ATS) nu a constituit un factor de risc pentru SIS dar studiul de față a inclus doar 1 pacient cu iradiere cervicală prealabilă și nici un pacient cu restenoză post CEA; ambele entități sunt cunoscute a fi factori de risc importanți pentru SIS. La analiza multivariată prin regresie logistică, stenoza carotidiană nativă simptomatică manifestată ca AIT a constituit un factor predictor de SIS cu semnificație statistică.

9. Patența stenturilor de nitinol măsurată prin intervalul liber de restenoză a fost mai mare pentru decât pentru cele din aliaj Co (Wallstent) ($p=0.05$).

10. Incidența SIS a fost mai mare în stenturile cu diametrul >9 mm ($p=0.03$).

11. Intervalul liber de restenoză a fost mai mare în stenturile cu diametrul mai mare de 9 mm ($p=0.02$) și lungimea mai mare de 41 mm ($p=0.03$).

12. Forma stentului și designul acestuia (cu celule închise sau cu celule deschise) nu a influențat rata de SIS.

13. Incidența SIS este mai mare dacă stenoza reziduală >23% ($p=0.01$).

14. Incidența SIS a fost similară între grupurile de pacienți la care postdilatarea a fost omisă sau s-a efectuat postdilatare blândă și respectiv agresivă, dar numărul de evenimente embolice (deși statistic nesemnificativ) a fost mai mare în grupul celor cu postdilatare agresivă. Mesajul este “mai puțin este mai bine” în SC fapt justificat și de creșterea diametrului stentului în timp așa cum a reieșit de la măsurătorile ecografice. În condițiile ratei de restenoză similară între grupurile de postdilatare, este de preferat a se efectua postdilatarea blândă deoarece este însoțită de cele mai puține evenimente embolice.

Tratamentul intervențional optim al stenozei carotidiene ar consta în minimalizarea procedurilor de predilatate și postdilatate cu condiția obținerii unei stenoze reziduale <23%.

15. Evoluția clinică a SIS poate să fie, în unele cazuri, similară cu cea a stenozelor carotidiene native (50% dintre pacienți au fost simptomatici); de aceea, urmărirea riguroasă clinică și ecografică printr-un protocol prestabilit a tuturor pacienților stentați este obligatorie.

16. Tratamentul percutan al SIS prin angioplastie cu sau fără stentare constituie o strategie bună în SIS; uneori este necesară reintervenția percutană. DES ar putea constitui o opțiune în cazurile recurente de SIS.

Studiul de față urmărește experiența noastră în SC cu stenturi auto-expandabile. Am încercat să facem propriile observații asupra unei metode ce a devenit realitate relativ recent - mijlocul anilor 1990. Îmbunătățirea rezultatelor sale e de dată și mai recentă - odată cu introducerea DPA la începutul anilor 2000. De vreme ce această metodă este relativ nouă, recent aprobată de Food and Drug Administration, cu perfecționarea continuă a instrumentelor ce se folosesc pentru realizarea ei, de vreme ce datele din literatură asupra prognosticului SIS și a tratamentului acesteia sunt puține, considerăm că studiul nostru, deși pe un număr relativ mic de pacienți, își aduce contribuția la Experiența Carotidiană. Problemele pe care acest studiu pilot le pune și rezolvarea lor trebuie înțelese prin prisma unei experiențe unicentrice. Pentru a le valida și generaliza vor trebui efectuate studii prospective randomizate multicentrice

Teza cuprinde 226 titluri bibliografice din literatura de specialitate recentă.

The summary of Doctoral thesis

THE INTERVENTIONAL MANAGEMENT OF CAROTID ARTERY STENOSIS

SCIENTIFIC COORDINATOR
Prof. Dr. Constantin Ciuce

PhD Student
Alexandra Alina Lazăr

THE TABLE OF CONTENTS (SHORTENED) OF DOCTORAL THESIS

GENERAL PART	5
1. THE LIST OF USED ABBREVIATIONS	6
2. INTRODUCTION	7
3. ANATOMICAL CONCEPTS	8
4. CLINIC PRESENTATION	11
5. THE DIAGNOSIS OF CAROTID OCCLUSIVE DISEASE	12
5.3 The role of ultrasonography in angioplasty and stenting	12
6. TREATMENT OF CAROTID STENOSIS	13
6.1 Medical treatment	13
6.2 The surgical treatment of carotid disease	14
6.3 The interventional treatment of carotid stenosis	18
6.3.1 Percutaneous balloon angioplasty	18
6.3.2 Carotid stenting (CS)	19
6.3.2.1 Indications of CS	20
6.3.2.2 High-risk conditions for CS	20
6.3.2.3 Preinterventional patient evaluation	20
6.3.2.4 Peri-interventional medication	21
6.3.2.5 CS technique	21
6.3.2.6 Post-procedural care	21
6.3.2.7 Type of stents used in CS	22
6.3.2.8 Antiembolic protection	23
6.3.2.9 Angioplasty balloons	25
6.3.2.10 Intraprocedural and early postprocedural complications	25
6.3.2.10.1 Embolic complications	25
6.3.2.11 Postprocedural complications	27
6.3.2.12 CS results	28
6.3.2.13 In stent stenosis (ISS)	30
6.3.2.13.1 Predictors of ISS	31
6.3.2.13.2 Evolution of ISS	31
6.3.2.13.3 Diagnostic of ISS	31
6.3.2.13.4 Treatment of ISS	32
SPECIAL PART. PERSONAL CONTRIBUTIONS	34
CLINICAL PROSPECTIVE STUDY ON CAROTID STENTING WITH AUTO-EXPANDABLE STENTS . PERIPROCEDURAL AND LATE COMPLICATIONS	35
7. GENERAL DATA, PREMISE	35
8. AIMS	36
9. MATERIAL AND METHOD	37
9.1 PATIENTS SELECTION	37
9.2 STENTING INDICATIONS	37
9.3 Carotid eco-Doppler examination	39
9.3.1 Echographic analysis of morphological characteristics of atherosclerotic plaques.	46
9.4 Carotid angiography	47
9.5 Medical treatment	49
9.6 Stents	49

9.7 Antiembolic protection devices	50
9.8 Definitions	51
9.9 Statistical analysis	51
10. RESULTS	52
10.1 Clinical aspects	52
10.2 Technical aspects	55
10.3 Periprocedural complications	59
10.3.1 Embolic complications	59
10.3.1.1 Univariate analysis of the influence of clinical characteristics on embolic complications	59
10.3.1.2 Influence of the initial symptomatology and of morphological characteristics of atherosclerotic plaques on the incidence of embolic events	61
10.3.1.3 Influence of the technical procedural factors on the embolic periprocedural events.	62
10.4 Late complications of CS	64
10.4.1 ISS	64
10.4.1.1 The influence of clinical characteristics on the incidence of ISS	64
10.4.1.2 Influence of the technical procedural factors on the the incidence of ISS	66
10.5 Analysis of the incidence of embolic complications and of ISS according to the grade of postdilation	74
10.6 The therapeutical strategy for patients with ISS	79
11. DISCUSSIONS	85
11.1 Analysis of factors that predict periprocedural embolic events	86
11.1.1 The influence of clinical characteristics on embolic complications	87
11.1.2 The influence of morphological characteristics of atherosclerotic plaques on the incidence of embolic events	87
11.1.3 The influence of the technical procedural factors on the embolic periprocedural events	89
11.1.3.1 The influence of antiembolic filters on the embolic periprocedural events	89
11.1.3.2 The influence of the stent type on the embolic periprocedural events	90
11.1.3.3 The influence of predilation on the embolic events	91
11.1.3.4 The influence of postdilation on the embolic events	91
11.2 Hyperperfusion syndrome	92
11.3 Carotid spasm	93
11.4 Late complications- In stent stenosis (ISS)	93
11.4.1 The influence of clinical characteristics on the ISS incidence	95
11.4.2 The influence of technical procedural factors on the incidence of ISS	96
11.4.3 Optimal treatment of ISS	101
12. CONCLUSIONS	104
13. PERSONAL CONTRIBUTIONS. PERSPECTIVES IN CS	106

KEY WORDS: carotid artery, carotid stenosis, stroke, autoexpandable carotid stent, carotid stenting, carotid endarterectomy, in-stent stenosis

INTRODUCTION

The carotid atherosclerotic disease is responsible for 30% of strokes. Stroke is the third leading cause of death in U.S. after cardiovascular diseases and cancer. The mortality rate is between 10% and 35% (about 164000 deaths/year) 30% of stroke patients die within 12 months of the event.

The standard therapy for the primary and secondary prevention of stroke, in patients with significant stenosis of carotid artery, is carotidendarterectomy (CEA) associated with the treatment of cerebrovascular disease's risk factors. Carotid artery stenting (CS) is a recent alternative to surgical endarterectomy and less invasive.

The stenting procedure is not yet standardized. Classically, the procedure include a predilation with a balloon to favor the introduction of others devices, optional placement of an embolic protection device, followed

by the deployment of a stent and balloon postdilation to achieve maximum vessel expansion after stent deployment. All these procedural steps have an embolic risk. Some authors tried to renounce to some of these procedures to reduce the thromboembolic risk.

The assessment of the long term efficiency of CS is made by assessing the in-stent stenosis.(ISS) In spite of numerous published studies, the optimal management ISS is not yet standardized. The incidence of ISS varies in literature because of different criteria of definition and grading of severity and different methods of its diagnostic.

In this study we reported the incidence of peri-procedural complications and of ISS - a long term complication; we analyzed the predictors of these complications. We tried to elaborate a technical strategy to reduce the procedural steps which carries an embolic risk. Thereby, we tried to demonstrate that, using rarely pre-dilation and a mild post-dilation we will obtain better short-term results (lower incidence of peri-procedural complications) than performing more aggressive interventions. In the mean time we tried to demonstrate that such mild procedures are not followed by greater rates of ISS.

The thesis consist of two parts: in the general part a synthesis of the literature is made. The special part consists of personal research.

GENERAL PART

This chapter contains, in five sub-chapters, the actual data from the literature referring to the anatomy of cerebral circulation, the diagnosis of the carotid occlusive disease and its treatment. There are enumerated studies and trials that compared carotid artery stenting versus surgical carotid endarterectomy. We described the carotid stenting technique, its complications and results.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

MATERIAL AND METHOD

In this prospective, observational study, we included- between January 2001 and January 2011- 164 patients in which 180 stenting procedures were performed. We included only the procedures where the auto-expandable stents were used. The stenting procedures were performed on patients with symptomatic carotid artery stenosis with a severity of $\geq 50\%$ and asymptomatic stenosis with a severity of $\geq 70\%$ respectively. The interventional procedure was chosen in the presence of high-risk conditions for surgery or at the the patient request.

The percutaneous revascularization was performed in the presence of contralateral carotid artery occlusion or in the presence of contralateral stenosis if a surgical intervention was planed (most often a coronary artery by-pass or a by-pass for peripheral arteriopathy).

Six procedures were performed for in-stent stenosis; the remaining were performed for native arteries' stenosis.

All stents were auto-expandable stents. Most of them (72%) were Nitinol stents; 28% were Wallstent. Antiembolic protection devices were used in 173 procedures. All of those devices were filters.

Patients were followed initially peri-procedural, and regularly thereafter according to a protocol of surveillance (at one month after the procedure, every 6 months in the first year and yearly thereafter) by clinical examination and by sonography. The initial echographic carotid evaluation consisted in the morphological analysis of the carotid artery atherosclerotic plaques and grading of its severity. The stenosis severity was assessed using the blood flow velocities: peak systolic velocity (PSV) was measured in the internal carotid artery

and in common carotid artery and a ratio of them was obtained. The criteria for defining a severe ISS differ from those encountered in native carotid arteries because stent deployment result in changes in vessel wall compliance and blood flow. The criteria of Yung-Wei Chi were used to quantify the severity of ISS.

Invasive angiography, considered gold-standard of diagnosis, was performed in patients with a native carotid artery stenosis of $\geq 50\%$ or ISS of $\geq 70\%$ as detected by ultrasonography.

All procedures were performed under local anesthesia; in most of them an antiembolic protection device (EPD) was used to capture the embolic particles that may dislocate during the procedure. The size of the stent was chosen according to maximum lumen diameter measured by echography before stenting. The selection of the stent type was made according to lesion characteristics, to commercial availability and at the operators discretion. Post-stent balloon dilation was performed when the result was sub-optimal (residual stenosis $>30\%$).

The balloon diameter was chosen according to distal vessel lumen diameter.

RESULTS AND DISCUSSIONS

In the last 25 years, CS becomes an alternative to CEA. At the beginning, the procedure consisted in balloon angioplasty. Subsequently, stenting was performed by extrapolating the experience from the coronary arteries where the combined use of balloon angioplasty and stenting was followed by better results: less adverse clinical events, less atherosclerotic plaque recoil, better vessel patency and less restenosis.

In this study we appreciated the feasibility and the safety of CS and we reported its short and long-term results by analyzing the peri-procedural complications (0-30 days) and late complications: ISS.

We analyzed the factors that could influence the incidence of peri-procedural complications –clinical factors, atherosclerotic plaque composition and morphology appreciated by echography, devices used for stenting and factors derived from stenting technique respectively.

We analyzed the factors that could increase the incidence of ISS and also, its treatment modalities according to our experience.

In our study group, followed during a long time period, no peri-procedural death was encountered.

PERI-PROCEDURAL COMPLICATIONS

Embolic complications. Analysis of the predictors of embolic complications

Peri-procedural complications appeared in 11.1% of patients; most of them were minor complications such as carotid spasm (5.5%). Hyperperfusion syndrome appeared in 2.77% of patients.

In our study we reported 5 acute embolic events (2.77%) - 3 transient ischemic attack and 2 strokes. These results were comparable with those reported in the literature and also with those encountered after surgical intervention.

All embolic events appeared after native arteries stenting; no patients with ISS as the initial lesion had embolic complications.

The influence of clinical factors on the embolic complications

In this study, at the univariate statistical analysis, clinical factors had no influence on the immediate outcome of patients and had no prediction for the embolic events.

The influence of the carotid plaque morphological characteristics on the peri-procedural embolic events

We didn't find a significant statistical correlation between plaque morphology and the occurrence of embolic events ($p=0.58$) but all embolic events appeared in patients with echolucent plaques. Four of them had erosions, considered to have a great embolic potential. Thus, echography could be one of the imagistic methods

that can rigorously select those carotid lesions that would benefit from stenting. Patients with stenosis with a high embolic risk would benefit more from surgery.

The influence of technical factors on the peri-procedural embolic events

The filters' influence on the peri-procedural complications

In our study, the omission of EPD did not influence the embolic events. Four of the five embolic events occurred in patients where antiembolic protection was used: 3 were manifested as transient ischemic attack during the procedure and one occurred 5 days after the procedure. In 3 patients with embolic events, post-dilation was aggressive with 5 and 6 mm balloons.

Stent type influence on the embolic events

In our study we didn't find statistical significant difference regarding the embolic events' incidence when different stents were used: Wallstents vs Nitinol stents ($p=0.28$), open cell vs closed cell stents ($p=0.98$), cylindrical vs tapered stents ($p=0.85$)

Influence of predilation on the embolic events

We performed predilation in 19 procedures (10.5%). No embolic event occurred in those predilated patients. One explanation of this fact could be that calcification of this lesion confer a low embolic potential.

Influence of postdilation on the embolic events

The incidence of peri-procedural complications was similar between the three groups of patients with different grades of postdilation although they occurred more often after the aggressive post-dilation (with balloons of 5 and 6 mm). The question is: is the post-dilation and especially an aggressive one necessary? Stent expansion after deposition and a minimally instrumentation of the carotid artery determine less aggression of the arterial wall.

LATE COMPLICATIONS – *In stent stenosis*

The incidence of ISS was, according to our study, 3.33%, less than that reported after angioplasty alone and comparable with that of CEA, confirming the competitiveness of the two methods.

Time in which ISS appeared was, in most patients, 12 months. (12 mo, 12 mo, 14 mo, 36 mo, 42 mo); one restenosis occurred early at 6 months explained by the poor post-procedural result (residual stenosis of 40%; the procedure was abandoned because of the patient hemodynamic instability). We encountered 2 late restenosis.

The predictors of ISS differ between studies and have to be elucidated.

The influence of clinical characteristics on ISS

At univariate analysis, the comparison of demographic characteristics and concomitant illnesses of those with and without ISS showed no differences. In our series, we didn't include patients with post-CEA stenosis considered to be a powerful predictor of ISS. Also, we included a single patient with carotid stenosis that occurred after cervical irradiation for laryngeal neoplasm. This patient had no ISS.

The influence of technical factors on ISS

In this study we find that the stent diameter > 9 mm and the length > 41 mm are predictors of restenosis.

At univariate analysis, stent type did not influence the rate of restenosis. (Wallstent vs Nitinol stents) although restenosis appeared more frequently in Wallstent (7.84%) vs Nitinol stents (1.55%); Stent design and its shape did not influence the outcome as regard to restenosis.

The aim of the CS is the restoration of carotid lumen and embolism reduction but an attempt to perform a perfect procedure using large balloons has the risk of adverse excessive carotid sinus reflex, plaque rupture and particles embolism.

Our study found a correlation between the grade of residual stenosis and ISS. There is no standardization of the method and there is no clinical guide-line on the optimal result and how much residual stenosis is required. There is a consensus that restoration of flow is sufficient when residual stenosis $\leq 30\%$. In our study we found a cutt-off value of residual stenosis as a predictor of in-stent stenosis of 23%.

In this study we tried to demonstrate that a perfect procedural result is not necessary for a good clinical outcome. Measuring the stent diameter immediately after the procedure and thereafter at regular intervals we saw, as others authors that auto-expandable stents continue to increase their diameter. We wanted to demonstrate that the incidence of ISS is the same even with the remaining of a residual stenosis resulted from mild manipulation of the carotid artery.

We compared the procedural results between three groups of patients with three different grades of post-dilation. Thus, the vascular injury was avoided in 24 patients who had no post-dilation and in 70 patients who had only a mild dilation. An aggressive post-dilation was performed in 86 patients. The incidence of periprocedural embolic events and of ISS did not differ between groups. ($p=0.92$). The post-dilation was omitted when the residual stenosis was $<30\%$.

Our study demonstrate that performing procedures where pre-dilation is omitted and post-dilation is only a mild one (even the procedural result is not a perfect one) has good outcome – the incidence of restenosis is not greater and the rate of peri-procedural complications is acceptable.

Obtaining an acceptable vascular lumen (residual stenosis $\leq 23\%$) and avoidance of medial injury caused by an excessive post-dilation are preferred. The aggressive procedures are dangerous with potential risk of periprocedural embolic events without a long term benefit. If the stent placement without post-dilation has a good result - the significant reduction of carotid stenosis and stroke prevention – the procedure become technically simple and safe.

We believe that, upon our study (similar incidence of ISS), the post-dilation could be avoided or mildly performed to minimize the vascular trauma

The optimal treatment of ISS is not yet standardized. Endovascular procedures and surgical technique are cited in literature.

In our study 6 patients had ISS; 5 had ISS $>70\%$. The restenosis occurred in auto-expandable stents implanted as follow: 3 for the native carotid artery stenosis, 2 for the restenosis in balloon-expandable stents implanted initially for stenosis of a single cerebral vessel; another case was a re-restenosis that occurred 12 months after a balloon angioplasty performed for an ISS in the initial auto-expandable stent. No patient was treated surgically. One patient was followed regularly at 6 months without signs of progression of restenosis which remain 50%. In other 5 patients the treatment consisted of angioplasty and insertion of 4 auto-expandable stents and a drug-eluted stent respectively. These patients had a good clinical outcome: one of the inserted stent had re-restenosis treated percutaneously by balloon angioplasty. Another patient with DES died after 76 months; the cause of death was cardiac. At time of death we demonstrated the stent patency with minimal neointimal hyperplasia. The only intraprocedural complication encountered during the treatment of ISS was noted in this patient –acute stent thrombosis because of the balloon explosion.

CONCLUSIONS

1. The rate of periprocedural complications was 11.1%. Most of them were benign such as carotid artery spasm (5.5%) and hyperperfusion syndrome respectively (2.7%).
2. The rate of peri-procedural embolic complications was 2.77%. The rate of embolic complications was greater in the group of patients with an aggressive post-dilation as compared with those with a mild or no post-dilation.
3. The patients' clinical profile and symptoms (asymptomatic versus symptomatic) did not predict future embolic events.
4. The peri-procedural embolic events occurred in all cases (but without statistical significance, $p=0.58$) in patients with echolucent atherosclerotic plaques. In 4 cases from all 5, the embolic events occurred in patients with atherosclerotic plaques with erosions as demonstrated by echography. It is known that echolucency and erosions confer a high embolic risk. Echography could be considered a reliable diagnostic tool that can rigorously discriminate those lesions that benefit most from stenting. Patients with a high embolic risk would benefit more from surgery.
5. The rate of ISS $>50\%$ in our series was 3.33% and $>70\%$ was 2.77% comparable with that reported in other European studies and also with that of CEA. Together with a low incidence of embolic events this makes the evidence of carotid stenting feasible.
6. The echographic diagnosis of ISS was confirmed by angiography in almost all cases. In one case echography overestimated the severity of ISS. Doppler echography is an efficient noninvasive method for the long term follow-up of patients with carotid stenting and for the accurate diagnosis of ISS.
7. In most cases ISS appeared in the first year after stenting; late restenosis is possible and appeared in 2 cases.
8. At univariate analysis, the patient clinical profile did not influence the ISS but we included only one patient with previous cervical irradiation; none of them had post CEA stenosis. At multivariate logistic regression analysis the native symptomatic carotid artery stenosis was a predictive factor for ISS with statistical significance.
9. The stent patency measured by freedom from restenosis was greater for Nitinol stents than for Wallstent. ($p=0.05$)
10. The incidence of ISS was greater for stents with a diameter $>9\text{mm}$. ($p=0.03$)
11. Freedom from restenosis was smaller for stents with a diameter $>9\text{mm}$ ($p=0.02$) and length $<41\text{mm}$. ($p=0.03$)
12. The stent configuration and design (open cell or closed cell) did not influence the rate of ISS.
13. The incidence of ISS was greater in the presence of a residual stenosis $>23\%$ ($p=0.01$)
14. The incidence of ISS was similar between groups of patients with different grades of postdilation. The number of embolic events was greater in the group of patients with an aggressive postdilation. The message is "less is better" in CS; this is justified by increase of stent diameter over time as we demonstrated with serial echographic measurement. In the circumstances of similar rates of restenosis with different grades of postdilation, the avoidance of this procedure is preferable when possible because of fewer embolic events. The optimal percutaneous treatment of carotid stenosis would consist in minimization of pre and postdilation procedures with a residual stenosis $<23\%$.

The thesis contains 226 references from recent literature.

Résumé de la Thèse de Doctorat

MANAGEMENT INTERVENTIONNEL DE LA STÉNOSE CAROTIDIENNE

COORDINNATEUR SCIENTIFIQUE
Prof. Dr. Constantin Ciuce

DOCTORANT
Alexandra Alina Lazăr

CONTENU ABRÉGÉ DE LA THÈSE DE DOCTORAT

PARTIE GÉNÉRALE	5
1. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	6
2. INTRODUCTION	7
3. NOTIONS D'ANATOMIE	8
4. PRÉSENTATION CLINIQUE	11
5. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE OCCLUSIVE CAROTIDIENNE	12
5.3 Rôle de l'examen échographique en angioplastie et stenting	12
6. TRAITEMENT DE LA STÉNOSE CAROTIDIENNE	13
6.1 Thérapie médicamenteuse	13
6.2 Traitement chirurgical de la maladie carotidienne	14
6.3 Traitement non chirurgical, interventionnel de la sténose carotidienne	18
6.3.1 Angioplastie percutanée par ballonnet	18
6.3.2 Stenting carotidien (SC)	19
6.3.2.1 Indications de SC	20
6.3.2.2 Les conditions qui confèrent un risque plus élevé pour SC	20
6.3.2.3 Évaluation pré-interventionnelle du patient	20
6.3.2.4 Médicaments péri-interventionnels	21
6.3.2.5 Technique SC	21
6.3.2.6 Soins post-procéduraux	21
6.3.2.7 Types de stents utilisés dans les lésions carotidiennes	22
6.3.2.8 Protection anti-émbolique	23
6.3.2.9 Ballonnets d'angioplastie	25
6.3.2.10 Complications procédurales et immédiatement post-procédurales	25
6.3.2.10.1 Complications emboliques	25
6.3.2.11 Complications post-procédurales	27
6.3.2.12 Résultats du SC	28
6.3.2.13 Resténose intra-stent (RIS)	30
6.3.2.13.1 Prédicteurs de la RIS	31
6.3.2.13.2 Évolution de la RIS	31
6.3.2.13.3 Diagnostic de la RIS	31
6.3.2.13.4 Traitement de la RIS	32
PARTIE SPÉCIALE. CONTRIBUTIONS PERSONNELLES	34
ÉTUDE CLINIQUE PROSPECTIVE SUR LE SC AVEC STENTS AUTO-EXPANSIBLES. COMPLICATIONS PÉRIPROCÉDURALES ET À LONG TERME. TRAITEMENT DE LA RIS	35
7. DONNÉES GÉNÉRALES, PRÉMISSÉ	35
8. OBJECTIFS	36
9. MATÉRIEL ET MÉTHODE	37
9.1 Sélection des patients	37
9.2 Indication de stenting	37
9.3 Échographie-Doppler carotidienne	39
9.3.1 Analyse échographique des caractéristiques morphologiques des plaques athérosclérotiques carotidiennes avant la procédure de stenting	46
9.4 Exploration angiographique	47
9.5 Traitement médicamenteux	49

9.6 Stents utilisés	49
9.7 Dispositifs de protection cérébrale	50
9.8 Définitions	51
9.9 Analyse statistique	51
10. RÉSULTATS	52
10.1 Aspects cliniques	52
10.2 Aspects techniques et procéduraux	55
10.3 Complications périprocédurales	59
10.3.1 Complications emboliques	59
10.3.1.1 Analyse univariée de l'influence des caractéristiques cliniques des patients sur l'apparition des complications emboliques.	59
10.3.1.2 Influence de la symptomatologie initiale et des caractéristiques morphologiques des plaques ATS stentées, respectivement, sur l'apparition des événements emboliques	61
10.3.1.3 Influence des facteurs techniques procéduraux sur les événements emboliques péri-procéduraux	62
10.4 Complications tardives du SC	64
10.4.1 SIS	64
10.4.1.1 Influence des caractéristiques cliniques sur l'apparition de la SIS	64
10.4.1.2 Influence des facteurs techniques procéduraux sur l'apparition de la SIS	66
10.5 Analyse de l'incidence des complications emboliques et de la SIS, respectivement, en fonction du degré de post-dilatation réalisé	74
10.6 Stratégie thérapeutique des patients avec SIS.	79
11. DISCUSSIONS	85
11.1 Analyse des facteurs de prédiction des événements emboliques péri-procéduraux	86
11.1.1 Influence des caractéristiques cliniques des patients sur les événements emboliques	87
11.1.2 Influence des caractéristiques échographiques des plaques ATS sur les événements emboliques péri-procéduraux	87
11.1.3 Influence des facteurs techniques procéduraux sur les événements emboliques	89
11.1.3.1 Influence des filtres de protection sur les complications péri-procédurales	89
11.1.3.2 Influence du type de stent sur les événements emboliques	90
11.1.3.3 Influence de la pré-dilatation de la sténose avant l'insertion du stent sur les événements emboliques	91
11.1.3.4 Influence de la post-dilatation de la sténose sur les événements emboliques	91
11.2 Le syndrome d'hyperperfusion cérébrale	92
11.3 Le spasme carotidien	93
11.4 Complications tardives - La sténose intra-stent	93
11.4.1 Influence des caractéristiques cliniques sur l'apparition de la SIS.	95
11.4.2 Influence des facteurs techniques procéduraux sur l'apparition de la SIS.	96
11.4.3 Le traitement optimal de la SIS	101
12. CONCLUSIONS	104
13. CONTRIBUTIONS PERSONNELLES. PERSPECTIVES DANS LE SC	106

MOTS-CLÉ: artère carotide, sténose carotidienne, accident vasculaire cérébral, stent carotidien auto-expansible, stenting carotidien, endartérectomie carotidienne, sténose intrastent

INTRODUCTION

La maladie athérosclérotique des vaisseaux extracrâniens est responsable d'environ 30% des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Dans les États-Unis, l'AVC constitue la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Le taux de mortalité est compris entre 10-35% (environ 164000 décès/an). Après 1 an, environ 30% des patients qui ont eu un AVC sont décédés.

L'endartérectomie carotidienne (EAC) associée au traitement des facteurs de risque de la maladie cérébro-vasculaire représente aujourd'hui la thérapie standard en prévention primaire et secondaire de l'AVC chez les patients avec sténose significative de l'artère carotide interne (ACI). Le stenting carotidien (SC) est apparu

relativement récemment comme une méthode alternative, moins invasive, de l'endartérectomie carotidienne (EAC).

La procédure de stenting n'est pas encore standardisée. Classiquement, la procédure prévoit une dilatation initiale à ballonnet (pré-dilatation) pour faciliter l'accès d'autres dispositifs, le placement (optionnel) d'un dispositif de protection anti-embolique suivi par la mise en place d'un stent et par la post-dilatation à ballonnet, respectivement, pour obtenir l'expansion maximale du vaisseau après le stenting. Toutes ces étapes procédurales ont, implicitement, un risque thromboembolique. Pour réduire les complications thromboemboliques, de divers auteurs ont essayé de renoncer à quelques-unes de ces étapes.

L'appréciation de l'efficacité à long terme du stenting carotidien se fait, principalement, par le suivi de la sténose intra-stent (SIS). Malgré les nombreuses études publiées, on n'a pas encore établi lequel est le management optimal de la SIS dont l'incidence varie dans la littérature comme conséquence de différents critères de définition, des critères de gradation de la sévérité, des méthodes diagnostiques différentes et de la durée du suivi.

Dans cette étude nous avons rapporté l'incidence des complications péri-procédurales, et de la SIS – complication à long terme, nous avons analysé les facteurs prédictifs de complications et nous avons essayé d'élaborer une stratégie thérapeutique où on réduise les manœuvres à potentiel emboligène. Ainsi, nous nous sommes proposé de démontrer que, en utilisant rarement la pré-dilatation et une post-dilatation plus douce, respectivement, même avec la persistance d'une sténose résiduelle, nous allons obtenir de meilleurs résultats à court terme (incidence plus basse des complications péri-procédurales) comparativement avec les interventions plus agressives, et à long terme, le taux de resténose n'est plus élevé.

La thèse est composée de deux grands chapitres: la partie générale qui réalise une synthèse des données de la littérature et la partie spéciale destinée aux recherches personnelles.

LA PARTIE GÉNÉRALE

Dans ce chapitre on retrouve les données actuelles de la littérature de spécialité abordées en cinq sous-chapitres qui font référence aux notions d'anatomie de la circulation cérébrale, le diagnostic de la maladie sténosante carotidienne et son traitement, respectivement, avec l'énumération des études et des essais qui ont comparé les deux méthodes SC et EAC. Nous avons décrit, en détail, la technique SC, les complications et les résultats de cette méthode.

CONTRIBUTIONS PERSONNELLES

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dans cette étude clinique, qui est prospective, observationnelle, nous avons inclus, entre janvier 2001 et janvier 2011, 164 de patients chez lesquels on a réalisé 180 de procédures de stenting. Nous avons inclus seulement les patients auxquels on avait implanté des stents autoexpansibles. On a posé de stent chez les patients symptomatiques présentant une sténose carotidienne dont la sévérité $\geq 50\%$ et les patients asymptomatiques présentant une sténose carotidienne dont la sévérité a été $\geq 70\%$. La reperméabilisation percutanée (et non chirurgicale) a été choisie en présence de l'une des conditions qui confère un haut risque chirurgical ou, au désir exprès du patient.

L'intervention de revascularisation percutanée chez les asymptomatiques a été justifiée par la nécessité de la perméabilisation d'une carotide en présence de l'occlusion ou de la sténose significative de la carotide

controlatérale avant une longue intervention chirurgicale, le plus souvent sur le cœur ou une intervention de by-pass pour l'arthériopathie chronique oblitérante.

Ont été réalisés six procédures pour la SIS, et les autres lésions ont été représentées par la sténose de la carotide native.

Concernant les 180 de stents utilisés, la majorité (72%) ont été en alliage Nitinol; les autres ont été en alliage de cobalt-Wallstent (28%). Dans 173 de procédures ont été utilisés des dispositifs de protection antiembolique (DPA), ceux-ci étant tous des filtres.

Les patients ont été évalués initialement, dans la période péri-procédurale et ultérieurement à intervalles réguliers selon un protocole préétabli (respectivement, dans un mois, dans six mois et ensuite, annuellement); l'évaluation a été réalisée cliniquement et par l'écho-Doppler couleur. L'appréciation échographique initiale des carotides a consisté en quantification de la sévérité de la sténose carotidienne et en l'analyse échographique des caractéristiques morphologiques des plaques athérosclérotiques carotidiennes. La sévérité de la sténose des carotides natives a été appréciée sur base des vitesses du flux sanguin, de la vitesse systolique au niveau de la sténose de l'ACI et du rapport de celle-ci avec la vitesse systolique mesurée dans l'ACC avec deux centimètres avant la bifurcation. Les critères de définition de SIS diffèrent de ceux qui définissent la sténose de la carotide native. Nous avons quantifié la SIS en utilisant les critères vélocimétriques de Yung-Wei Chi.

Chez tous les patients auxquels on a décelé d'une manière pré-invasive une sténose d'au moins 50% de l'artère carotide native ou $SIS \geq 70\%$, on a réalisé l'angiographie considérée comme le gold-standard du diagnostic de la sténose carotidienne.

Toutes les procédures percutanées ont été réalisées sous anesthésie locale; le stenting carotidien a été réalisé dans la plupart des cas en utilisant des dispositifs de protection antiembolique pour capter les éventuelles particules emboliques qui pourraient être disloquées intraprocéduralement. La dimension du stent a été choisie en fonction du diamètre maxime de l'artère à stenter, mesuré échographiquement avant la procédure. La sélection du type de procédure a été faite selon la préférence de l'interventionniste, selon les caractéristiques de la lésion à stenter et en fonction de leur disponibilité commerciale.

Après le stenting, si le résultat a été sous-optimal, on a réalisé la post-dilatation au ballon dont le diamètre a été ajusté en fonction du diamètre distal de référence du vaisseau. (On a pris en considération le résultat sous-optimal avant et après la réalisation de la post-dilatation, la sténose résiduelle $>30\%$).

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Dans cette étude, nous avons apprécié la faisabilité et la sécurité du stenting carotidien et nous avons rapporté les résultats à court et long terme du SC, par le suivi des complications péri-procédurales (0-30 jours) et à distance – SIS.

Nous avons analysé les facteurs potentiels qui augmentent l'incidence des complications péri-procédurales (facteurs qui dépendent du patient, de la composition de la plaque athérosclérotique, appréciée par des méthodes échographiques et de la technique de stenting et des dispositifs utilisés pour le stenting).

Nous avons suivi les facteurs qui augmentent l'incidence de la SIS et nous avons analysé les modalités de traitement de la SIS à travers le prisme de l'expérience de notre clinique.

Dans le lot de patients suivis à long terme, on n'a enregistré aucun décès pendant le stenting.

COMPLICATIONS PÉRI-PROCÉDURALES

Complications emboliques et analyse de leurs facteurs prédictifs

Les complications péri-procédurales sont apparues chez 11.1% des patients, mais la majorité en ont été mineures, du type spasme carotidien (5.5%). Le syndrome de hyperperfusion est apparu chez 2.77% des patients.

Dans la série que nous avons étudiée, nous avons rapporté 5 événements emboliques aigus (2.77%) - 3 AIT et 2 AVC.

Le taux de complications emboliques péri-procédurales dans notre série de patients a été comparable avec celle publiée dans la littérature et est encadré dans la limite du risque périopératoire après la CEA.

Tous les événements emboliques sont survenus au moment du stenting des sténoses carotidiennes natives; aucun patient chez lequel on a intervenu pour la SIS n'a eu d'embolie péri-procédurale.

Influences des caractéristiques cliniques des patients sur les événements emboliques

Dans l'étude que nous avons publiée aucune des caractéristiques cliniques des patients stentés n'a constitué un prédicteur pour l'apparition des événements emboliques péri-procéduraux, tel qu'il est ressorti de l'analyse statistique univariée

Influence des caractéristiques échographiques des plaques athérosclérotiques (ATS) sur les événements emboliques péri-procéduraux

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé une corrélation statistiquement significative entre la morphologie de la plaque ATS et l'apparition des événements emboliques ($p=0.58$), mais tous les événements emboliques péri-procéduraux sont survenus chez les patients avec plaques ATS caractérisées échographiquement comme étant hypoécogènes. Quatre de ceux-ci avaient des érosions, caractéristiques qui situent ces plaques dans la catégorie de celles compliquées à haut potentiel emboligène. L'échographie pourrait constituer ainsi l'une des méthodes d'imagerie de sélection plus rigoureuse des lésions carotidiennes qui vont être stentées.

Les patients ayant un risque emboligène accru peuvent avoir un plus grand bénéfice par revascularisation chirurgicale.

Influence des facteurs techniques procéduraux sur les événements emboliques

Influence des filtres de protection sur les complications périprocédurales

Dans notre étude, l'omission de DPA n'a pas été un facteur prédictif pour les événements emboliques; 4 sur 5 événements emboliques sont survenus chez les patients pour lesquels une protection anti-embolique a été utilisée. Trois ont été des accidents ischémiques transitoires (AIT) manifestes cliniquement pendant la procédure, et l'un a été AVC qui s'est manifesté dans 5 jours après la procédure. Chez 3 de ces patients avec accidents emboliques, la post-dilatation a été réalisée avec ballon de 5 et 6 mm (post-dilatation agressive).

Influence du type de stent sur les événements emboliques

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé des différences statistiquement significatives en ce qui concerne les complications emboliques péri-procédurales lorsqu'on a utilisé des stents en nitinol vs alliage Co (Wallstent) ($p=0.28$), stents à cellules fermées vs ceux à cellules ouvertes ($p=0.98$), stents cylindriques vs coniques ($p=0.85$).

Influence de la pré-dilatation de la sténose avant l'insertion du stent

Nous avons effectué la pré-dilatation pendant 19 procédures (10.5%) ; aucun patient chez lequel on a réalisé la pré-dilatation n'a souffert d'embolies péri-procédurales. L'explication peut être déterminée par le caractère calcifique de ces plaques qui a imposé la pré-dilatation, plaques qui ont un risque emboligène plus réduit.

Influence de la post-dilatation de la sténose sur les événements emboliques

Les complications péri-procédurales ont été similaires entre les groupes de patients ayant de divers degrés de post-dilatation bien que, les plus nombreux événements emboliques soient apparus dans le groupe de ceux dilatés au ballon de 5 et 6 mm. On se pose alors la question naturelle: la post-dilatation est-elle encore nécessaire et surtout l'une agressive ? L'expansion à la longue du stent avec une instrumentation minimale détermine une agression plus réduite du mur artériel.

COMPLICATIONS TARDIVES – *La sténose intrastent*

L'incidence de la SIS dans notre étude a été de 3.33%, beaucoup plus basse que celle rapportée post-angioplastie seule et comparable à celle de la CEA, en confirmant ainsi la compétitivité de ces deux méthodes.

Le temps d'apparition de la resténose a été situé chez la majorité des patients environ 12 mois, (12 M, 12 M, 14 M, 36 M, 42 M); une resténose est apparue précoce, dans 6 mois, étant, très probablement expliquée par le résultat sous-optimal post-interventionnel (sténose résiduelle=40% laissée en tant que telle comme conséquence de l'état clinique du patient). On a enregistré aussi deux resténoses tardives.

Les facteurs spécifiques qui prédisent des SIS diffèrent entre les études et vont être élucidés ensuite.

Influence des caractéristiques cliniques sur l'apparition de la SIS

La comparaison *des caractéristiques démographiques et de la comorbidité* des patients qui ont développé SIS vs ceux sans resténose n'a pas démontré de différences significatives entre les groupes.

Dans la série que nous avons étudiée, on n'a pas eu de patients présentant des sténoses carotidiennes post CEA considérée comme un fort prédicteur de la SIS. D'ailleurs, dans notre étude nous avons inclus seulement un patient ayant une sténose post irradiation sur la zone cervicale pour une néoplasie laryngée opérée préalablement. Cependant, le stenting chez ce patient n'a pas été suivi par la SIS.

Influence des facteurs techniques procéduraux sur la SIS

Dans cette étude, nous avons trouvé le diamètre du stent plus grand de 9 mm comme étant prédicteur pour la SIS. Dans notre étude nous avons démontré une corrélation significative entre l'apparition de la SIS et *la longueur du stent*.

Dans l'analyse univariée il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives en ce qui concerne le taux de resténose en fonction du *type de stent utilisé* (alliage Co-Wallstent vs alliage nitinol), bien que procentuellement la resténose est apparue plus fréquemment dans les stents en alliage Co (Wallstent) (7.84%) que dans les stents en nitinol (1.55%); les courbes Kaplan Meier ont montré un intervalle libre de resténose meilleur dans les cas des stents en nitinol ($p=0.05$). Nous n'avons trouvé d'influences du *design de stenting* (à cellules fermées ou ouvertes), ni de la forme du stent sur l'incidence de la resténose.

Notre étude a trouvé une corrélation entre *le degré de la sténose résiduelle* et la SIS. Il n'y a pas encore un guide qui ait standardisé la méthode et qui ait établi quel est le résultat optimal du SC, la valeur de la sténose résiduelle optimale à laquelle la post-dilatation n'est plus nécessaire. Par consensus, on a établi que la sténose résiduelle $\leq 30\%$ n'impose plus la réalisation de la post-dilatation. La valeur cutt-off de la sténose résiduelle qui est un prédicteur pour la SIS a été trouvée par une courbe ROC comme étant 23%.

Dans cette étude nous avons essayé de démontrer qu'il n'est pas nécessaire d'obtenir un résultat post-procédural parfait pour une bonne évolution ultérieure; en mesurant le diamètre du stent immédiat post-procédural et ultérieurement à dates préétablies selon le protocole, nous avons vu, comme d'autres auteurs, que les stents autoexpansibles continuent à améliorer leur diamètre à la longue (remodelage positif). Ainsi, nous avons voulu démontrer que l'incidence de la SIS n'est plus élevée si reste une sténose résiduelle comme conséquence de l'emploi des manœuvres interventionnelles douces – représentées par l'omission de la pré-dilatation et de la post-dilatation ou par la réalisation d'une post-dilatation au ballon de dimensions réduites (4 mm, 4.5 mm).

Nous avons comparé les résultats entre trois groupes de patients en fonction de *la post-dilatation* réalisée ; ainsi, on a évité la lésion vasculaire par l'omission de la post-dilatation chez 24 patients ou la réalisation de l'une douce avec ballon au diamètre de 4 et 4.5 mm chez 70 patients ; chez 86 patients on a effectué une post-dilatation plus agressive avec ballon à diamètre de 5 et 6 mm. L'incidence de la SIS et des événements emboliques péri-procéduraux n'a pas varié entre les trois groupes ($p=0.92$). Le critère d'omission de la post-

dilatation a été la sténose résiduelle acceptable que nous avons prise initialement en considération < 30%. Notre étude démontre ainsi que l'omission de la *pré-dilatation* (réalisée seulement chez 19 patients) et la réalisation d'une post-dilatation douce même avec le risque de ne pas obtenir un lumen parfait (seulement 39% de ceux avec post-dilatation douce ont eu de sténose résiduelle <23% contre 40% de ceux avec post-dilatation agressive) ne détermine pas à la longue une plus élevée incidence de la SIS, et le taux de complications péri-procédurales est acceptable.

Si le placement du stent sans post-dilatation au ballon est suivi par un résultat favorable – la réduction significative de la sténose et la prévention de l'AVC, la procédure devient techniquement plus simple et plus sûre en ce qui concerne le risque d'AVC.

Nous pensons que, par incidences similaires de la SIS chez les trois groupes de patients pour lesquels le degré de post-dilatation a été différent, celle dernière peut manquer ou peut être l'une douce pour minimiser le traumatisme vasculaire.

Le traitement optimal de la SIS n'est pas standardisé. Les procédures endovasculaires, aussi bien que celles chirurgicales ont été rapportées dans la littérature.

Dans notre étude, nous avons eu 6 patients avec SIS dont 5 avec resténose $\geq 70\%$.

Les resténoses sont survenues dans des stents auto-expansibles implantés ainsi : 3 pour la sténose significative du vaisseau natif ; dans les 3 autres cas les resténoses sont survenues : dans deux cas dans stents auto-expansibles insérés pour la resténose des stents ballonnet-expansibles implantés initialement sur un vaisseau unique cérébral, et dans un autre cas il s'agissait d'une re-resténose survenue dans 12 mois après l'angioplastie au ballonnet de la première resténose dans le stent auto-expansible initial.

Les modalités de traitement décrites par nous ont consisté en angioplastie \pm stenting. Aucun patient avec SIS dans la série de patients que nous avons suivie n'a pas été traité chirurgicalement.

L'un des six patients a été suivi à intervalles de 6 mois sans constater la progression de la resténose, celle-ci restant à 50% ; dans les conditions où le patient est resté asymptomatique, nous nous sommes abstenus de toute procédure interventionnelle. Dans le cas d'autres 5 patients, on a réalisé l'angioplastie percutanée et l'implantation de 4 stents autoexpansibles et d'un DES, respectivement, pour une re-resténose intrastent antérieure. L'évolution des re-resténoses traitées ainsi a été l'une bonne : l'un des stents implantés a présenté re-resténose après 12 mois traitée par angioplastie au ballonnet. Un autre patient chez lequel on a implanté DES est décédé après 76 mois, le décès survenant par cause cardiaque. À la date du décès, le stent a été patent avec signes d'hyperplasie néointimale minimale.

À l'exception de ce dernier patient qui a présenté une thrombose aiguë intrastent (en DES) à cause de l'explosion du ballonnet, toutes les procédures endovasculaires par lesquelles nous avons traité la SIS ont été réalisées sans complications péri-procédurales.

CONCLUSIONS

1. Le taux de complications péri-procédurales a été de 11.1%. la majorité des complications péri- procédurales ont été bénignes du type spasme carotidien (5.5%) et syndrome de hyperperfusion, respectivement (2.7%).
2. Le taux de complications emboliques péri-procédurales a été de 2.77%. Procentuellement, il a été plus élevé dans le groupe des patients chez lesquels on a réalisé une post-dilatation agressive – au ballonn de 5 et 6 mm (3.49%) contre au groupe des patients chez lesquels on a réalisé une post-dilatation douce – au ballon de 4 et 4.5 mm (1.43%).
3. Le profil clinique des patients et la modalité de manifestation de la maladie carotidienne n'ont pas prévu les événements emboliques ultérieurs.

4. Les événements emboliques péri-procéduraux sont survenus dans tous les cas (quoique sans signification statistique ($p=0.58$) chez les patients ayant plaques ATS carotidiennes caractérisées échographiquement comme étant hypoécogènes. Dans 4 cas sur 5, les plaques ATS avaient des érosions caractéristiques démontrées échographiquement et connues pour avoir un risque emboligène élevé. L'échographie pourrait constituer l'une des méthodes d'imagerie de sélection plus rigoureuse des lésions carotidiennes qui vont être stentées. Les patients ayant des lésions à risque emboligène élevé peuvent avoir un bénéfice plus grand par revascularisation chirurgicale.

5. Le taux de la SIS >50% dans le lot que nous avons étudié a été de 3.33% et celui de >70% a été de 2.77%, taux comparable à celui d'autres études européennes publiées et, aussi, comparable à celui de la CEA, en faisant avec l'incidence basse des événements emboliques, la preuve de la faisabilité de la méthode.

6. Le diagnostic échographique de la SIS a été confirmé dans la quasi-totalité des cas. Dans un seul cas, l'échographie a surestimé la sévérité de la SIS. L'écho-Doppler couleur est une méthode non-invasive et efficace pour le suivi à long terme des patients chez lesquels on a réalisé le SC et le dépistage précis de la SIS.

7. Chez la majorité des patients, la SIS est apparue dans la première année depuis l'implantation du stent; la resténose tardive est encore possible et elle est apparue chez 2 patients.

8. Dans l'analyse univariée, le profil clinique du patient (comorbidités associées et des facteurs de risque pour l'ATS) n'a pas constitué un facteur de risque pour la SIS, mais cette étude a inclus seulement 1 patient ayant une irradiation cervicale préalable et aucun patient avec resténose post CEA; toutes les deux entités sont connues comme être des facteurs de risque importants pour la SIS. Dans l'analyse multi variée par régression logistique, la sténose carotidienne native symptomatique manifestée comme AIT a constitué un facteur prédictif de la SIS avec de signification statistique.

9. La patence des stents en nitinos mesurée par l'intervalle libre de resténose a été plus élevé que pour ceux en alliage Co (Wallstent) ($p=0.05$).

10. L'incidence de la SIS a été plus élevée dans les stents à diamètre >9 mm ($p=0.03$).

11. L'intervalle libre de resténose a été moins dans les stents à diamètre plus grand de 9 mm ($p=0.02$) et la longueur plus grande de 41 mm ($p=0.03$).

12. La forme du stent et son design (à cellules fermées ou à cellules ouvertes) n'a pas influencé le taux de la SIS.

13. L'incidence de la SIS est plus grande si la sténose résiduelle >23% ($p=0.01$).

14. L'incidence de la SIS a été similaire entre les groupes de patients chez lesquels la post-dilatation a été omise ou on a réalisé une post-dilatation douce et agressive, respectivement, mais le nombre d'événements emboliques (quoique statistiquement non-significatif) a été plus grand dans le groupe de ceux ayant une post-dilatation agressive.

Le traitement interventionnel optimal de la sténose carotidienne pourrait consister en minimalisation des procédures de pré- et post-dilatation à condition d'obtenir une sténose résiduelle <23%.

15. L'évolution clinique de la SIS peut être, dans quelques cas, similaire à celle des sténoses carotidiennes natives (50% des patients ont été symptomatiques); c'est pourquoi, le suivi rigoureux clinique et échographique par un protocole préétabli de tous les patients stentés est obligatoire.

16. Le traitement percutané de la SIS par angioplastie avec ou sans stenting constitue une bonne stratégie dans la SIS; parfois, est nécessaire la réintervention percutanée. DES pourrait constituer une option dans les cas récurrents de SIS.

Cette étude suit notre expérience en SC avec des stents autoexpansibles. Nous avons essayé de faire nos propres remarques sur une méthode qui est devenu réalité relativement récemment – à la moitié des années 1990.

L'amélioration de ses résultats est encore plus récente – à la fois avec l'introduction de DPA au début des années 1990. Vu que cette méthode est relativement neuve, récemment approuvée par Food and Drug Administration, avec le perfectionnement continu des instruments utilisés pour sa réalisation, étant donné que les données de la littérature sur le pronostic de la SIS et de son traitement sont peu nombreuses, nous considérons que notre étude, quoique sur un relatif petit nombre de patients, apporte sa contribution à l'Expérience Carotidienne. Les problèmes que cette étude pilote soulèvent et leur solution doivent être compris à travers le prisme d'une expérience unicentrique. Pour les valider et généraliser, il faudra effectuer des études prospectives randomisées multicentriques.

La thèse comprend 226 de titres bibliographiques de la littérature de spécialité récente.