

Un homme de 70 ans présentant un accident ischémique transitoire

Revue de la sténose de la carotide interne

Louis R. Caplan, MD, Intervenant

DR BURNS : M.V est un homme de 70 ans ayant une histoire de maladie coronarienne, avec mise en place d'un stent après angioplastie dans l'artère circonflexe gauche en février 2006, d'atteinte vasculaire périphérique, un saignement gastro-intestinal attribué au clopidogrel, une hypertension, et une hyperlipidémie. M.V présente de façon aiguë un ralentissement de l'élocution et un affaissement facial gauche. Il a une Assurance-maladie et Medicaid.

M.V était bien 4 heures avant son arrivée aux Urgences. Il avait fait une sieste et en se réveillant une heure plus tard, son épouse notait qu'il avait un affaissement facial gauche et des troubles du langage. A son arrivée aux Urgences, les signes vitaux initiaux étaient stables, sa tension artérielle était de 130/77 mm Hg. Son discours au commencement était difficile mais se normalisait en 5 minutes et il avait affaissement facial gauche et un bras gauche ballant à 1+. Le score à l'échelle des *National Institutes of Health* étaient de 2. Un scanner (CT) sans contraste montrait des infarctus anciens du noyau caudé gauche et du cervelet, sans infarctus aigu. Un angioscanner cervical était fait et montrait une zone de haut grade, peu dense, correspondant à une longue sténose de la carotide interne (FIGURE 1). Une imagerie par résonance magnétique (IRM) était faite plus tard dans la soirée et montrait des zones multifocales d'infarctus dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne droite avec des secteurs ischémiques des régions frontales droites et des lobes pariétal/occipital postérieurs avec un infarctus aigu cérébral des régions frontales et pariétales (FIGURE 2). Les images de l'écho pondérée T2* montraient une thrombose dans une branche de l'artère cérébrale moyenne.

M.V n'a pas été pris en compte comme candidat à l'administration d'un activateur du plasminogène par voie intraveineuse ou intra-artérielle, compte tenu de l'amélioration de ses symptômes et des déficits minimaux. On a pensé qu'il avait un infarctus aigu dans le lobe temporal droit probablement dû à un événement embolique provenant de la carotide interne droite.

M.V, atteint d'une maladie coronarienne, aortique, et périphérique grave, a développé un épisode d'ischémie cérébrale par atteinte pré-occlusive sévère de la carotide au niveau du cou. Les options thérapeutiques principales pour cette atteinte symptomatique de la carotide sont une optimisation du traitement médical, une endartériectomie et un stenting de la carotide. Le choix du traitement doit prendre en compte la maladie coronarienne symptomatique de même que les problèmes de M.V en vue d'une chirurgie. L'endartériectomie carotidienne est un risque d'infarctus du myocarde sauf si la maladie coronarienne est traitée efficacement avant la chirurgie. Le stenting de la carotide est problématique car la sévérité de la sténose artérielle pré-occlusive implique de faire passer un dispositif protecteur au-delà de la sténose sans faire d'abord une angioplastie qui reste potentiellement dangereuse. Le traitement médical peut être la meilleure option pour son athérosclérose systémique grave. Les décisions de traitement chez les patients complexes comme M.V exigent de peser les risques et les avantages particuliers des options disponibles, et de prendre en compte les propres souhaits et craintes du patient. Ces décisions, chez ce patient et d'autres patients complexes, souvent ne peuvent pas être directement guidées par les résultats d'épreuves randomisées.

JAMA. 2008;300(1):81-90

Il a été admis et a reçu une perfusion d'héparine suivie d'un protocole pour le passer ensuite à la warfarine durant son hospitalisation. Il a continué à prendre de l'aspirine, 325 mg/jour. Durant son admission il a eu un échocardiogramme trans-thoracique qui indiquait une fraction d'éjection conservée sans source embolique intracardiaque. Il est rentré chez lui

Cette conférence a eu lieu lors des Neurology Grand Rounds au Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, le 15 décembre 2007.

Affiliations de l'auteur : Le Dr Caplan est neurologue Senior et membre de la Cerebrovascular/Stroke Division au Beth Israel Deaconess Medical Center et professeur de neurologie, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Correspondance : Louis R. Caplan, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Division of Cerebrovascular/Stroke, One Deaconess Rd, Boston, MA 02215 (lcaplan@bidmc.harvard.edu).

Rencontres cliniques du Beth Israel Deaconess Medical Center est produit et publié par Tom Delbanco, MD, Howard Libman, MD, Eileen E. Reynolds, MD, Amy N. Ship, MD, et Anjāla V. Tess, MD. Risa B. Burns, MD, est la rédactrice de la série.

Rédacteur en chef de la série Rencontres Cliniques : Margaret A. Winker, MD, Rédactrice en chef adjointe.

 **FMC disponible en ligne à**
www.jamaarchivescme.com et questions p 120.

avec atorvastatine, 40 mg/jour; pantoprazole, 40 mg/jour; aspirine, 325 mg/jour; métoprolol, ½ comprimé à 25 mg par jour; warfarine, 1 mg 4 fois par jour; et nitroglycérine, 0.3 mg sublinguale si nécessaire pour toute douleur thoracique.

Après sa sortie, il a été bien, sans aucun nouveau changement moteur ou sensoriel. Il pouvait marcher plusieurs heures par jour sans difficulté, bien qu'il ait une douleur thoracique occasionnelle au repos durant quelques minutes et disparaissant spontanément. Il notait également une douleur du mollet des deux côtés en marchant rapidement soulagée par le repos mais stable depuis 30 ans.

Il a été vu en consultation par un chirurgien vasculaire et un cardiologue interventionnel. Le chirurgien a pensé que la sténose de la carotide interne était trop grave pour mettre un filtre. Il a proposé un système d'inversion du flux de type EMPIRE

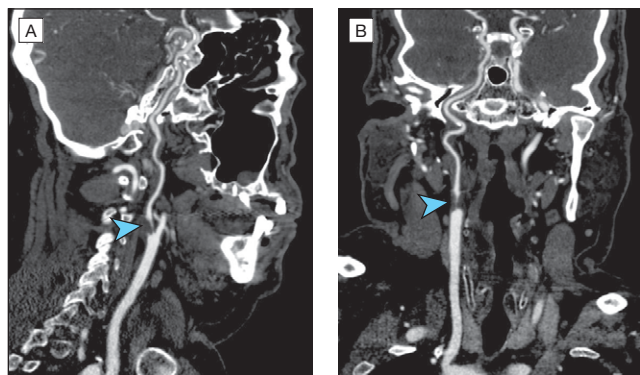
faisant partie d'un essai clinique ou une endartériectomie carotidienne.¹⁻³ Le cardiologue a encouragé M.V à poursuivre une revascularisation quelle que soit sa forme et, compte tenu de ses antécédents cardiaques, a suggéré un stenting de la carotide.

M.V ne savait pas ce qu'il fallait faire et a demandé une échodosonographie de la carotide pour voir s'il y avait eu un changement de la sténose. L'échodosonographie indiquait des vitesses du côté droit de carotide de 415 cm/s, compatible avec une sténose de la carotide supérieure de 80 %. Une **angiocanner** a également été fait et montrait une plaque étendue des artères coronaires et un score calcique de 2235 Agatston. La perméabilité du stent coronaire n'a pu être complètement évaluée, bien qu'il n'y ait eu aucun flux perceptible au-delà du stent, suggérant une occlusion. M.V a également eu un autre angiocanner dans un autre établissement qui montrait une thrombose pariétale impliquant l'aorte thoracique descendante et le tronc commun de l'artère iliaque droite, qui était anévrismale.

M.V vit avec sa femme. Il a une histoire de tabagisme de 46 paquets-années mais a stoppé voici environ 18 mois. Il ne boit pas d'alcool. Il a une formation d'ingénieur mécanicien, mais a travaillé comme comptable après sa venue aux Etats-Unis il y a 15 ans.

Il ne sait pas que faire. Il est tout à fait certain qu'il mourra pendant l'endartériectomie de la carotide compte tenu de sa maladie cardiaque sous-jacente et ne sait pas si un stent peut être mis en place compte tenu de la présence d'une thrombose.

Figure 1. Vues d'angiocanner de M. V



A, Vue antéro-postérieure. B, vue latérale. La lumière de la carotide interne est sévèrement rétrécie (pointes de flèche).

MR V: SON POINT DE VUE

Ma bouche s'était un peu affaissée et j'avais une modification de ma voix. Mon épouse a vu ce que c'était—je ne l'ai même pas reconnu—et a décidé de m'amener à l'hôpital. Ils ont

Figure 2. IRM de diffusion pondérée et pondérée T2* de M.V



L'imagerie par résonance magnétique de diffusion pondérée (IRM) montre des foyers blancs hyperintenses (diffusion restreinte) qui représentent un infarctus (pointes de flèche) dans le cortex cérébral du lobe frontal droit (a) et du lobe pariétal (b). C, L'IRM pondérée T2 montre une zone foncée cylindrique qui représente une thrombose d'une branche de l'artère cérébrale moyenne (pointe de flèche).

vérifié d'abord avec un CT Scan puis une IRM. Le diagnostic était accident vasculaire aigu d'origine embolique. Je suis chanceux de ne pas avoir eu un AVC important et handicapant.

À l'hôpital, on a constaté que ma carotide était sévèrement bloquée. On m'a donné de la coumadine, mais ils ont dit que ce n'était pas suffisant. Ils ont proposé une chirurgie carotidienne.

J'ai d'abord vu un chirurgien vasculaire. Il a pensé qu'il existait 2 options. En premier, il a pensé que je pourrais bénéficier de la chirurgie, mais seulement si mes problèmes cardiaque étaient minimes. J'ai eu un angioscanner cardiaque et pulmonaire, qui montrait de nombreux problèmes cardiaques. En second, il a proposé un stent, mais seulement avec un nouveau dispositif de protection. Il fait une étude sur l'inversion du flux. Je ne veux pas faire l'étude parce que je n'ai pas confiance en elle.

J'ai eu une deuxième opinion d'un cardiologue. Il a dit qu'il était prêt à poser un stent. Mais il a sa propre étude, avec des dispositifs nouveaux, et un stent absolument nouveau. Le stent a été approuvé par la FDA [«Food and Drug Administration»] le 24 janvier 2007 et le dispositif protecteur en juin 2006.

Je beaucoup lu sur mes facteurs de risque, et je sais que tout peut se produire n'importe quand. En 1 an, les complications sont d'environ 12 %, en 5 ans de 25 %, peut-être même 40 %, car j'ai une occlusion sévère. Je suis sûr à 100 % que je devrais « nettoyer » l'artère, mais je ne sais pas comment le faire.

La chose la plus importante est que j'ai eu une cathétérisation cardiaque en avril qui a été une très mauvaise expérience. Je crains de refaire une cathétérisation car, après la cathétérisation, j'ai eu une thrombose.

Si j'ai une chirurgie, j'ai peur de mourir durant l'opération. Je suis presque sûr que ceci arrivera. Si j'ai une thrombose du stent, et les médecins sont presque sûrs que j'en aurai une, je mourrai certainement.

Je me demande si le Dr. Caplan peut proposer plus de médicaments, même des vitamines, des suppléments ou un traitement alternatif.

AU CARREFOUR : QUESTIONS POUR LE DR CAPLAN

Quelle est l'épidémiologie et la physiopathologie des accidents ischémiques transitoires (AIT) et quand doit-on suspecter une atteinte de la carotide? Comment un patient présentant un AIT et une suspicion d'atteinte de la carotide doit-il être évalué? Quels sont les options, les risques, et les avantages d'une prise en charge médicale? Quels sont les risques et les avantages du stent et doit-on inclure un dispositif protecteur? Quels sont les risques et les avantages d'une prise en charge chirurgicale? Comment évaluez-vous les options de traitement chez un patient individuel et quels outils disponibles guident votre décision? Que recommandez-vous pour M.V et pourquoi? Quel sera le futur?

DR CAPLAN: M.V a eu un épisode d'ischémie cérébrale dû à une sténose pré-occlusive sévère de la carotide interne droite au niveau du cou. Il a également une atteinte athéroscléreuse des artères coronaires et périphériques. Comment contrôler cette situation?

L'atteinte de la carotide est une cause commune, importante, et traitable d'ischémie cérébrale. L'athérosclérose de la carotide interne cervicale est particulièrement commune chez les hommes blancs, moins commune chez les noirs et les Asiatiques ainsi que chez les femmes qui ne fument pas ou ont un diabète.^{4,5} Les facteurs de risque de développement d'une atteinte de la carotide interne sont semblables à ceux d'une maladie coronarienne et incluent l'hypertension, le tabagisme, le diabète, et l'hypercholestérolémie. M.V a une hypertension, une hypercholestérolémie, et une maladie vasculaire coronaire et périphérique.

Pathologie et physiopathologie

L'athérome se forme dans les artères carotides communes distales et avance dans les premiers centimètres des carotides internes et externes, rétrécissant presque toujours plus sévèrement la carotide interne. Les plaques d'athérome grandissent et peuvent graduellement rétrécir la lumière de la carotide interne. L'ulcération, l'adhésion des plaquettes et de la thrombose aux crevasses des plaques, et l'hémorragie dans les plaques deviennent plus fréquentes lorsque la lumière artérielle se rétrécit de plus en plus. Les plaques contiennent un noyau lipidique et un chapeau fibreux. Lorsque se produit une lésion du chapeau fibreux, le contact du noyau lipidique avec le contenu luminal active les plaquettes et peut activer la cascade de la coagulation, favorisant le dépôt de globules blancs et rouges à la surface de la plaque.^{6,7} Cette thrombose peut se détacher de la paroi artérielle et migrer dans les vaisseaux distaux, causant un dysfonctionnement passager ou prolongé du cerveau et de l'œil. La réduction du flux sanguin dans la carotide interne peut causer une insuffisance périodique de la perfusion distale et une diminution de la clairance des embolies.^{8,9}

Observations cliniques

Les symptômes principaux sont ceux dus à une ischémie passagère ou persistante du cerveau et de l'œil. L'artère ophtalmique étant la première branche de la carotide interne (FIGURE 3), le signe simple le plus important d'une localisation au niveau de la carotide est une perte brève passagère monoculaire de la vision. Souvent, la perte visuelle est décrite comme un tamisage, un obscurcissement, ou une cécité. Des épisodes d'ischémie cérébrale dus à l'hémisphère cérébral alimenté par la carotide interne atteinte se produisent et sont également souvent brefs. Des maux de tête, peu communs chez le patient, peuvent également se produire lorsque le rétrécissement de la carotide est sévère.¹⁰ (pp 165-198)

Chez certains patients, comme chez M.V, une embolie provenant de la carotide interne provoque un AVC à début soudain par occlusion d'une branche intracrânienne importante de la carotide interne, le plus souvent l'artère cérébrale moyenne. M.V a soudainement développé une faiblesse de la partie gauche du visage et du bras et un ralentissement du langage dû à une embolie par sténose de la carotide interne droite dans les branches de l'artère cérébrale moyenne. Un examen clinique

et neurologique complet peut détecter des signes d'atteinte oculaire et cérébrale et peut fournir des indices de la présence d'une atteinte importante de la carotide interne. Les signes qui suggèrent la présence d'une atteinte de la carotide sont notés dans L'ENCADRÉ 1.¹⁰ (pp165-198),¹⁶

Evaluation de laboratoire et imagerie

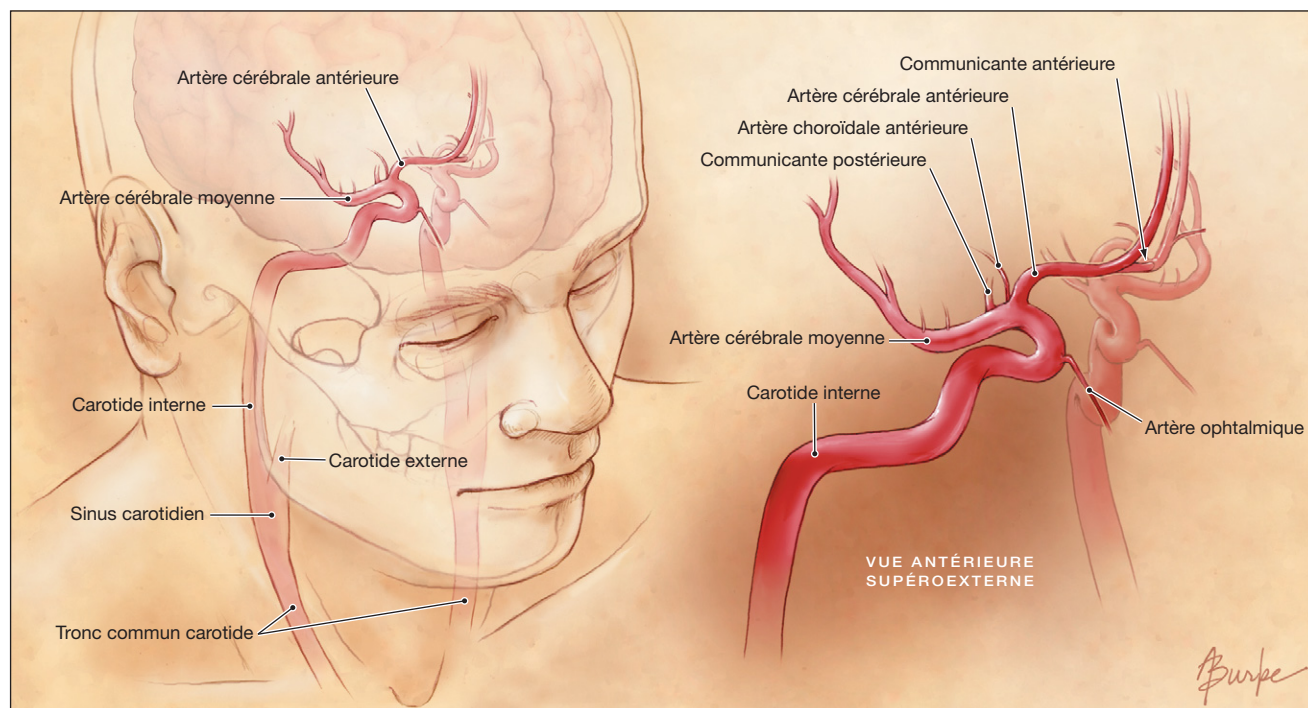
Les tests sont destinés à définir la présence, la nature et la sévérité de l'atteinte de la carotide interne et de toute maladie occlusive cervico-crânienne. Les autres causes potentielles d'AVC (la plupart du temps cardiaque et hématologique) qui pourraient affecter les décisions de traitement doivent également être recherchées. L'imagerie cérébrale¹⁰ (pp51-113) et l'examen de l'œil sont importants pour détecter l'activité biologique de la lésion de la carotide interne même lorsque les patients ne se plaignent d'aucun symptôme. Les essais cliniques et des rapports anecdotiques ont divisé les patients ayant une atteinte de la carotide interne en 2 groupes, symptomatique et asymptomatique. De nombreux patients ont des signes de complications sans symptômes reconnus. Les conjoints lors de l'entretien peuvent rappeler aux patients des symptômes dont ils ne se souviennent pas eux-mêmes ou ils ont pu noter des symptômes que le patient ignorait, comme dans le cas de M.V. Chez d'autres patients « asymptomatiques », l'examen neurologique peut montrer une faiblesse d'une jambe ou un signe de Babinski, anomalies rapportables à l'hémisphère alimenté par la carotide interne sténotique. L'imagerie cérébrale et une

ophtalmoscopie peuvent également indiquer la présence des lésions des organes cibles. Dans d'autres domaines de la médecine, particulièrement en oncologie, les médecins recherchent la preuve d'une atteinte médicalement silencieuse au niveau des organes pour évaluer l'activité biologique. Cette stratégie est également utile chez les patients ayant une atteinte de la carotide interne, plutôt que de faire une classification se limitant à symptomatique ou pas. Les preuves d'une activité biologique sont listées dans L'ENCADRÉ 2.

L'imagerie cérébrale se compose du scanner ou de l'IRM. Une IRM pondérée en diffusion ou une IRM pondérée T2 avec inversion et coefficients d'atténuation liquidienne montre souvent plus qu'une simple IRM de base pondérée en T2. Chez M.V, les études IRM ont montré la présence d'un infarctus aigu cérébral dans les régions frontales et pariétales (Figure 2, A et B). Les images du gradient de l'écho pondérées T2 montraient une thrombose d'une branche de l'artère cérébrale moyenne (Figure 2, C). Un infarctus cérébral dans l'hémisphère cérébral ipsilatéral de la carotide interne sténotique est la preuve d'une d'embolie de la carotide interne.

L'imagerie vasculaire est faite au moyen d'une échoso-nographie, d'un angioscanner, d'un IRM angiographique, et d'une angiographie par cathétérisme avec contraste. L'échoso-nographie est une méthode de visualisation des artères cérébrales cervicales et céphaliques non envahissante et pratique. La technologie la plus utilisée généralement est le balayage duplex, qui combine une image en B-mode et des

Figure 3. Anatomie de la carotide interne et des branches intra-crâniennes



courbes de Doppler des vitesses du flux sanguin. Le balayage duplex est précis pour évaluer le degré de rétrécissement luminal et pour montrer les ulcérations et les caractéristiques de la surface de la paroi de la carotide interne.^{17,18} Une surveillance séquentielle utilisant une écho ultrasonographique duplex permet de suivre la progression de la maladie et les effets des traitements comme les statines.¹⁹ Chez M.V, le Doppler montrait une vitesse systolique maximale de 415 cm/s dans la carotide interne droite, compatible avec une sténose de plus de 80 %. **Le rétrécissement de la carotide interne gauche a été estimé être de moins de 40 %.** L'impact du rétrécissement de la carotide interne sur le flux sanguin dans les branches artérielles intracrâniennes principales peut être étudié en utilisant un ultrason transcrânien, une technique qui peut également être employée pour surveiller les embolies provenant de la carotide interne, bien que la sensibilité et la spécificité n'aient pas été déterminées.²⁰⁻²²

L'angiographie par résonance magnétique et par scanner donnent des images utiles de la carotide interne et des autres artères du cou et intracrâniennes. La localisation, l'ampleur de la sténose et les caractéristiques artérielles telles que la dureté, l'irrégularité, et les ulcérations peuvent être des facteurs pour décider du traitement, comme il sera discuté plus tard. L'angiographie par résonance magnétique est un examen fonctionnel qui crée une image du flux. À la différence des angiographies avec injection de contraste, les images ne montrent pas l'anatomie. Quand le flux sanguin artériel est diminué, le vaisseau peut sembler plus rétréci que ne le montre l'angiographie par cathéter.^{23,24} L'angiographie par résonance magnétique peut surestimer la sévérité de la sténose mais est une technique utile de dépistage avec l'avantage de ne pas exiger de contraste tout en étant exécutée avec l'IRM cérébrale. De plus de nouvelles techniques d'IRM sont maintenant parfois employées pour analyser les caractéristiques de la plaque athéromateuse.²⁵ L'angio-scan utilise un contraste intraveineux pour créer d'excellentes images de la carotide interne. L'angio-scan de M.V montrait une région très dense, relativement molle, d'une longue sténose de la carotide droite (Figure 1, A et B).

Considérations thérapeutiques

L'athérosclérose est une maladie systémique, de sorte que le traitement médical devrait être optimisé chez tous les patients porteurs de plaques athéroscléreuses documentées des carotides. Les choix thérapeutiques chez M.V sont un traitement médical optimal seul, un traitement médical plus une chirurgie de la carotide, ou un traitement médical plus un stenting de la carotide. La thérapie médicale est destinée à diminuer les embolies et à prévenir une augmentation du développement de la plaque athéroscléreuse. La chirurgie et les stents augmentent tous deux le flux sanguin, améliorant de ce fait la perfusion du cerveau et la clairance des embols.^{8,9}

Optimiser le traitement médical

En raison de leurs effets pléiotropes de prévention des AVC et de la maladie vasculaire, les inhibiteurs de la hydroxy-3-

Encadré 1. Signe d'atteinte de la carotide interne

Cou

Bruit aigu, focal, long à l'origine de l'artère carotide interne

Visage

Augmentation des poulx angulaire, frontaux, joues (ABC)^{10,11}

Signe de l'artère frontale¹²

Augmentation de la taille et des pulsations dans l'artère temporale superficielle ipsilatérale

Rétine

Cristaux de cholestérol¹³

Thromboembolisme plaquettaire¹⁴

Infarctus rétiens

Calibre réduit des artères

Modifications hypertensives moins graves

Rétinopathie avec stase veineuse^{15,16}

Réduction de la pression de l'artère rétinienne

méthylglutaryl coenzyme A réductase (statines) sont essentiels chez les patients comme M.V. Les statines réduisent non seulement les taux de cholestérol mais également les événements liés à l'atteinte coronarienne et la mortalité, même chez les patients ayant des taux moyens de cholestérol.^{26,27} Les analyses des épreuves randomisées sur les statines montrent une réduction nette et marquée de l'incidence des AVC.²⁸⁻³³ Dans l'essai de prévention des AVC par réduction intensive des taux de cholestérol (SPARCL), les patients ayant eu des AVC antérieurs ou des AIT chez lesquels les taux moyens du cholestérol des lipoprotéines de basse densité ont été réduits de plus de 50 % (moyenne à l'état initial environ 133 mg/dl) avec 80 mg/jour d'atorvastatine ont eu une réduction de 31 % du risque d'AVC.³² Les statines ont également démontré pouvoir ralentir la progression des plaques athéroscléreuses de la carotide.^{33,34} Une thérapie intensive avec des doses élevées de statines (équivalents à 80 mg/jour d'atorvastatine) s'est avérée plus efficace qu'une thérapie avec des doses plus basses chez des patients ayant une maladie coronarienne (croissance de la plaque de 0.6 [écart-type, 5.1] mm contre 1.9 [écart-type, 4.9] mm sous placebo)²⁷ et pour prévenir les AVC chez des patients qui avaient eu des AIT ou un AVC (réduction absolue sur cinq ans du risque, 1.9 % [de 13.1 % à 11.2 %]).^{29,30} Je recommande d'augmenter la dose d'atorvastatine de M.V à 80 mg/jour.

La thérapie antiplaquettaire a également été appliquée largement pour traiter les patients ayant une maladie coronarienne et carotidienne. M.V a un saignement gastro-intestinal attribué au clopidogrel. Il prend maintenant aspirine, 325 mg/jour. Une combinaison de 325 mg/jour d'aspirine et de dipyridamole à libération modifiée s'est avérée plus efficace dans les essais randomisés que la seule aspirine pour prévenir les AVC chez des patients ayant eu des AIT ou des AVC légers,^{35,36} mais n'a

Encadré 2. Critères d'activité biologique d'une lésion de la carotide *

Episode clinique d'ischémie passagère ou persistante du cerveau ou de l'œil

Signes neurologiques rapportables à l'hémisphère cérébral approprié

Infarctus cérébral ipsilatéral au scanner ou à l'imagerie par résonance magnétique

Ophthalmoscopie montrant une plaque de Hollenhorst, d'autres embolies rétinienne, ou infarctus rétiens

Ultrasons Doppler transcrânien montrant les micro-embolies dans les branches intracrâniennes de l'artère carotide interne sténosée

*Basé sur l'expérience clinique de l'auteur.

pas été évaluée par des essais cliniques dans le traitement de la maladie coronarienne ou carotidienne. La warfarine a le potentiel de prévenir la formation de caillots thrombine-globules rouges qui se forment dans les artères très sténosées. L'utilisation de warfarine chez les patients présentant une sténose grave de la carotide interne n'a pas été étudiée par des études randomisées, mais a une efficacité théorique considérable chez les patients présentant une sténose grave, telle que M.V. Il prend maintenant de la warfarine avec un INR cible de 2 à 3.

Bien qu'il n'existe pas de données se rapportant à sa situation clinique particulière, je propose de continuer la warfarine si M.V n'a pas de chirurgie ou de stenting. Une combinaison de 325 mg d'aspirine et de dipyridamole à libération modifiée pourrait être employée au lieu de la warfarine après chirurgie ou stenting.^{10 (pp37-138)}

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont également des avantages théoriques chez les patients présentant une hypertension et une maladie vasculaire occlusive. Ils sont considérés avoir en principe des actions endothéliales réduisant le développement de la plaque athéroscléreuse^{37,38} mais leur efficacité pour diminuer les AVC chez les patients ayant une atteinte de la carotide interne n'a pas été correctement étudiée par des essais thérapeutiques. M.V prend maintenant un bêtabloquant, le métoprolol, 25 mg/jour. Une certaine attention pourrait être accordée à l'ajout d'un IEC suivant sa pression artérielle à domicile. Il n'est pas actuellement possible de mesurer l'avantage d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ou un IEC au régime actuel.

Endartériectomie carotidienne

L'endartériectomie de la carotide s'est avérée nettement plus efficace que le meilleur traitement médical chez les patients présentant une carotide interne symptomatique neurologiquement avec une sténose sévère (rétrécissement luminal de 70 %).³⁹⁻⁴⁴ Le traitement médical évalué dans les études était l'aspirine mais pas la warfarine. Dans l'étude NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial), chez les

patients ayant une sténose de degré élevé, la réduction relative du risque pour la chirurgie versus le traitement médical après deux ans de suivi pour n'importe quel AVC ipsilatéral était de 65 %, et la réduction absolue du risque était de 17 % (le nombre nécessaire à traiter pour prévenir un AVC ipsilatéral sur 2 ans était de 6).³⁹ L'endartériectomie enlève non seulement la lésion obstructive, augmentant nettement le flux, mais enlève également la source des embolies intra-artériels. L'endartériectomie s'est également avérée modérément efficace (nombre nécessaire à traiter de 15 pour prévenir un AVC ipsilatéral dans NASCET) chez les patients choisis présentant une sténose luminale dans la fourchette de 50 % à 69%.⁴⁰⁻⁴⁴ Les patients doivent être soigneusement choisis par rapport à leurs risques car la morbidité et la mortalité neurologiques et cardiaques sont des risques significatifs, et beaucoup dépend de l'expérience et des rapports de morbidité/mortalité du chirurgien.

La Carotide Endarterectomy Trialists Collaboration a analysé des données regroupées d'études randomisées sur l'endartériectomie carotidienne et a renforcé le bénéfice impressionnant de la chirurgie chez les patients symptomatiques ayant une sténose grave opérés précocement après le développement de symptômes.^{43,44} Leur analyse a montré que l'endartériectomie carotidienne prévenait un AVC ipsilatéral et un AVC opératoire ou un décès à 5 ans, avec seulement 5 patients nécessaires à traiter, et seulement 14 à opérer pour prévenir un AVC mortel ou un AVC ipsilatéral handicapant ou un AVC opératoire ou un décès à 5 ans.^{43,44}

Chez les patients ayant une sténose grave (parfois appelée « pseudo-occlusion ») ou des thromboses, le risque chirurgical est beaucoup plus élevé et la sténose de M.V est très sévère et pré-occlusive.⁴³⁻⁴⁵

Les complications les plus importantes sont l'AVC ipsilatéral, une hypertension accélérée, un syndrome d'hyperperfusion avec hémorragie et œdème cérébral après chirurgie, et l'infarctus du myocarde. La localisation, la nature et l'ampleur de la maladie carotidienne et des autres maladies vasculaires sont également des facteurs déterminant le risque chirurgical, de même que la présence d'une hypertension, d'un diabète, d'un tabagisme, d'une maladie pulmonaire chronique, et d'une insuffisance cardiaque chronique.⁴⁶ Les AVC ou le taux de mortalité dans le recueil des données regroupées de Rothwell et coll.^{43,44} étaient de 7.1 % à 30 jours. Les AVC et les taux de mortalité par endartériectomie carotidienne de patients symptomatiques en série va habituellement de 5 % à 10%.⁴⁷ Le risque de M.V se situerait dans la frange élevée, près des 10 %, en raison de l'atteinte des artères coronaires et des lésions pré-occlusives.

L'endartériectomie d'un vaisseau rétréci par une sténose a comme conséquence une augmentation soudaine du flux sanguin. Les capillaires, les petites artérioles, et les neurones sont souvent endommagés durant l'ischémie. Une fois inondés par le sang sous pression, ces vaisseaux peuvent alors saigner ou peut se produire une fuite liquidienne. Le sinus carotidien est également lésé pendant l'endartériectomie, conduisant à un échec du réflexe du sinus carotidien, et une hypertension accélérée peut se développer dans les heures et les jours suivants l'endartériectomie.⁴⁸⁻⁵¹

Tableau. Résultats sélectionnés des essais cliniques encartériectomie carotidienne (CEA) vs angioplastie/Stenting carotidiens (CAS)

Source	Nb. de participants	Critère d'inclusion	Critères opérateur	Résultats à 30 jours pour les AVC et les décès, %
CAVATAS, ^{58,59} 2001	CEA: 246 CAS: 240 (22% avaient un stent)	Symptomatiques: >70% sténose CAS en cas d'inadaptation à la chirurgie	Non indiqués	CEA: 10 CAS: 10
CARESS, ⁶⁰ 2003	CEA: 254 CAS: 193	Symptomatique: >50% sténose Asymptomatique: >75% sténose (32% étaient symptomatiques)	CEA: 50 actes de chirurgie par an, <6% AVC et décès CAS: 20 stents, <6% AVC et décès	CEA: 2 CAS: 2
SAPPHIRE, ⁶¹ 2004	CEA: 167 CAS: 167	Symptomatiques: >50% sténose Asymptomatique: >80% sténose (30% étaient symptomatiques)	CEA: 30 actes chirurgicaux par an CAS: revue par le comité	(y compris l'infarctus du myocarde) CEA: 20.1 CAS: 12.2
SPACE, ⁶² 2006	CEA: 595 CAS: 605	Symptomatiques: >50% sténose	CEA: 25 chirurgies CAS: 25 chirurgies	CEA: 6.34 CAS: 6.84
EVA-3S, ⁶³ 2006	CEA: 259 CAS: 261	Symptomatiques: >60% sténose	CEA: 25 chirurgies CAS: 5 chirurgies	CEA: 3.9 CAS: 9.6

L'élévation de la tension artérielle et l'inondation des vaisseaux lésés peuvent entraîner une hémorragie et un œdème cérébral après l'endartériectomie.^{50,51} La tension artérielle des patients subissant une endartériectomie de la carotide doit être soigneusement surveillée au cours de la période postopératoire.

Stenting de la carotide

Bien que l'angioplastie des artères coronaires ait été pratiquée beaucoup plus tôt, Kerber et coll.⁵² ont rapporté le premier traitement endovasculaire de la carotide par angioplastie à ballonnet en 1980.⁵³ En 1995, une revue des expériences mondiales sur 523 patients donnait des résultats favorables: **96.2% de succès technique**, **2.1% de morbidité**, **6.3% de complications mineures** passagères, et pas de décès.⁵⁴ L'expérience de l'opérateur influençait les résultats techniques et le succès du traitement: **les centres ayant une expérience limitée (cas < 50) ont rapporté presque deux fois plus de complications (5.9% contre 2.6%) que ceux ayant une expérience plus importante.**⁵³⁻⁵⁵ Depuis lors, la technologie a continué à changer, avec un stenting préféré à une angioplastie simple, et une série de stratégies de protection contre les embolies a été employée. Les méthodes pour empêcher une embolisation cérébrale pendant l'instrumentation de la carotide incluent (1) l'occlusion provisoire par ballonnet de la carotide interne distalement à la sténose suivie d'une aspiration ou d'un lavage de la zone de traitement; (2) **mise en place d'un filtre distal à la zone de traitement** qui permet le passage du sang mais pas des particules ou des débris; et (3) **inversion de l'écoulement par occlusion provisoire de la carotide proximale à la zone de traitement**, encourageant un flux sanguin rétrograde à partir du cerveau. Les revues prouvent que les patients présentant les dispositifs de protection distaux pendant l'angioplastie/stenting de la carotide rapportent de meilleurs résultats que les traitements sans ces dispositifs, mais aucune étude randomisée n'a été effectuée.^{56,57}

Endartériectomie carotidienne versus angioplastie/stenting carotidien

En plus des registres des stents, 5 essais randomisés⁵⁸⁻⁶³ ont comparé la chirurgie et le traitement endovasculaire (Tableau). L'étude CAVATAS (*Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty*)

était une étude à grande échelle, prospective, randomisée, multicentrique qui comparait une endartériectomie carotidienne à une angioplastie de la carotide chez des patients présentant une sténose symptomatique d'au moins 70%.^{58,59} Des patients « peu adaptés à une endartériectomie » étaient randomisés pour avoir une angioplastie ou un stenting avec ou sans traitement médical optimisé. Parmi les 504 patients randomisés à la chirurgie ou à l'angioplastie pendant 5 ans, le taux des AVC de plus de 7 jours ou de décès moins de 30 jours après le premier traitement était de 10% à 12% **dans le groupe chirurgical** et les groupes angioplastie et le taux d'AVC handicapant ou de décès moins de 30 jours après le premier traitement était de 6% **dans les deux groupes**. Les stents ont été employés chez seulement 22% des patients. **Le taux de resténose dans le groupe endovasculaire était deux fois celui de la cohorte chirurgicale (18% contre 9%, respectivement).**⁵⁶

L'étude CARESS (*Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems*) a comparé l'endartériectomie à un stenting de la carotide avec dispositifs de protection chez des patients présentant une sténose de la carotide d'au moins 50% si symptomatiques et d'au moins 75% si asymptomatiques.⁶⁰ L'étude a inclus 439 patients (254 pour la chirurgie et 143 pour le stenting). Plus de 90% des patients avaient une sténose de plus de 75%; **approximativement un tiers étaient symptomatiques**. Les taux combinés de mortalité toutes causes à 30 jours et le taux d'AVC n'ont pas différé dans les courbes de Kaplan-Meier entre la chirurgie (2%) et le stenting (2%), et la mortalité toutes causes à 30 jours, les AVC, et l'infarctus du myocarde n'ont pas différé significativement entre la chirurgie (3%) et le stenting (2%).⁶⁰

L'étude SAPPHIRE⁶¹ (*Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) a comparé le stenting de la carotide avec dispositif de protection à une endartériectomie chez 334 patients chirurgicaux « à haut risque » ayant une sténose symptomatique de plus de 50% ou une sténose asymptomatique de plus de 80%. **Seuls 30% des patients inclus étaient symptomatiques**. « L'équilibre clinique » (stent ou chirurgie) a été exigé pour la randomisation. Les auteurs ont conclu que le stenting avec protection distale n'était pas inférieur à l'endartériectomie (P=0.004 pour la non infériorité). Par ailleurs, les résultats se sont

étroitement approché de la supériorité statistique en faveur du stenting ($P=0.05$). De façon générale le risque d'AVC, de décès, ou d'infarctus du myocarde à 30 jours était **39 % plus bas avec le stenting**. Le risque d'AVC ipsilatéral ou de décès était **7.9 % plus bas avec le stenting** à 1 an. Peu de patients ayant un stent ont eu besoin d'une deuxième procédure par rapport à ceux ayant eu l'endartériectomie.⁶¹ Cependant, les petites différences n'ont pas persisté. Les résultats à 3 ans du suivi n'ont démontré aucune différence significative entre les 2 groupes.⁶⁴

SAPPHIRE était la première étude à montrer l'efficacité de la protection distale par filtration durant l'angioplastie avec stenting. L'étude SAPPHIRE a été limitée par l'exclusion de la randomisation de **55 % de patients considérés comme de mauvais candidats** pour la chirurgie, un nombre qui semble élevé aux chirurgiens.⁶⁵ De plus, plus de **20 % des patients** de chaque groupe avaient une sténose récurrente à la suite d'une endartériectomie antérieure, une condition qui favorise potentiellement le traitement endovasculaire. L'infarctus du myocarde a été inclus dans le critère de jugement composé mais n'a pas été inclus dans d'autres études.

L'étude ESPACE incluait 1183 patients allemands, autrichiens, et suisses présentant une ischémie symptomatique de l'œil ou du cerveau et une sténose ipsilatérale de la carotide de plus de 50 %. Ils étaient randomisés dans le groupe chirurgie ($n=599$) ou dans le groupe stenting ($n=584$).⁶² Le choix des dispositifs de protection, la pré-dilatation, la taille du ballonnet, et les stents étaient laissés aux médecins interventionnels. Seuls **27 % des patients avec stent** ont eu des dispositifs de protection, mais les critères de jugement n'ont pas différé chez ceux traités avec et sans dispositifs protecteurs. Le taux de décès ou d'AVC ischémique ipsilatéral à 30 jours était de **6.34 % avec la chirurgie et de 6.84 % avec le stenting**, une différence médicalement et statistiquement non significative. Les patients et les femmes plus âgés ont tendu à avoir un plus mauvais résultat avec l'un ou l'autre des traitements.⁶²

Dans une étude française endartériectomie carotidienne contre stenting (EVA-3S), les AVC et les taux de mortalité ont été plus élevés dans le groupe stent que dans le groupe chirurgical.⁶³ La fréquence des AVC course ou des décès à 30 jours était de **3.9 %** dans le groupe endartériectomie et de **9.6 % dans le groupe stents**.⁶⁶ Cinq stents différents et 7 dispositifs de protection différents ont été employés ; **dans environ 20 % des cas (la plupart du temps au début de l'étude)**, les dispositifs de protection n'ont pas été déployés. Les conditions d'une expérience antérieure des médecins interventionnels ayant procédé au stenting étaient moins restrictives que dans les autres essais.⁶³

Les complications et les événements défavorables après stenting ont été tabulés. Hoffman et coll. ont passé en revue les scores de risque de complications péri-interventionnelle des stentings de l'artère carotidienne issues d'un registre prospectif de 606 patients consécutifs soignés dans un « hôpital de soins secondaires » en Autriche.⁵⁷ Le taux d'AVC aigus était de **3 % (dont 13 AVC non mortels péri-procéduraux mineurs et 5 majeurs)**, et le taux de mortalité était de **1.3 %, dont 4 AVC mortels**. Le diabète mal contrôlé, un âge supérieur à 80 ans,

une ulcération de l'artère carotide, et une sténose controlatérale grave de la carotide étaient les principaux facteurs de risque de complications péri-procédurales. Les patients traités avec dispositifs de protection distaux ont eu de meilleurs résultats que ceux qui n'ont sans dispositifs de protection.⁵⁷

Une large étude, multicentrique, en cours, l'étude CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stent Trial*), soutenue par le *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, a recruté des patients des Etats-Unis et d'Europe, mais les résultats n'ont pas encore été analysés.⁶⁷

Réflexions sur les essais et suggestions pour Mr V

Malheureusement, les résultats des études passées en revue, de même que pour beaucoup de pathologies neurologiques,⁶⁸⁻⁷⁰ n'apportent pas beaucoup d'aide pour choisir un traitement chez des individus complexes tels que M.V. Le domaine de l'angioplastie/stenting de la carotide est une cible en mouvement, avec, annuellement, de nouveaux stents, des dispositifs de protection et des techniques supplémentaires. Il existe une courbe d'apprentissage significative pour les personnes exécutant les procédures. Les résultats de l'endartériectomie carotidienne et de l'angioplastie/stenting dépendent du patient choisi, de la nature des lésions de la carotide interne, de la présence, de la localisation et de la sévérité d'autres atteintes occlusives vasculaires, et de la formation, de l'expérience, et de la compétence de la personne exécutant la procédure. Dans mon expérience, la localisation de la lésion carotidienne, sa longueur, sa nature, lisse ou irrégulière, calcifiée, écho-transparente (impliquant une plaque molle et active), ou écho-dense (impliquant une plaque calcifiée et inactive), l'existence d'une ulcération ou d'une thrombose associée sont importants pour évaluer l'efficacité et le risque des traitements chirurgicaux et interventionnel. Aucune des essais thérapeutiques n'a analysé les résultats concernant la nature des lésions de l'artère carotide en dehors de la sévérité de la sténose.

Il est naïf de penser qu'un traitement est adapté à tout le monde, qu'un traitement sur 2 est toujours supérieur. Chaque procédure pourrait être mieux appropriée à certaines lésions carotidiennes et cérébro-vasculaires chez des patients présentant certaines situations neurologiques et certaines comorbidités. Je pose en principe que les patients présentant de longues lésions, lisses, et bifurcations très hautes, particulièrement ceux avec atteinte coronaire, pourraient être mieux traités en utilisant des techniques interventionnelles de stenting. Les patients ayant des lésions ulcérées, irrégulières, focales, particulièrement celles sans atteinte coronaire importante, pourraient mieux être traités chirurgicalement. Les chirurgiens apprennent maintenant les deux techniques chirurgicales et interventionnelles de sorte qu'ils puissent adapter la technique de préférence pour un patient individuel à la lésion et au patient.

La lésion de la carotide interne de M.V est relativement longue et se prolonge haut dans l'artère, rendant nécessaire une désarticulation de la mâchoire pour atteindre chirurgicalement la pleine plaque. Par ailleurs, il a une atteinte coronaire grave

et est très réticent sur la chirurgie. La chirurgie n'est pas une bonne solution pour lui. Le risque d'AVC ipsilatéral, d'infarctus du myocarde, ou de décès est probablement autour de 10 %. Le stenting de la carotide pose également des problèmes. La lésion, bien que relativement lisse, forme une sténose pré-occlusive grave, de sorte que le passage d'un dispositif protecteur après la lésion pose un problème sans dilater d'abord l'artère. La protection par inversion d'écoulement est une option, mais la technique est relativement nouvelle et non essayée. Sa maladie périphérique artérielle et son athérosclérose aortique potentielle pourraient rendre l'accès artériel difficile et risqué. L'artère brachiale droite a pu permettre d'accéder à la carotide interne droite. Le placement d'un stent exigerait une thérapie antiplaquettaire intensive prolongée, un problème possible avec son passé de saignement gastro-intestinal. Je demanderais l'opinion du médecin interventionnel potentiel quant aux risques d'une angioplastie/stenting chez M.V.

Un traitement médical agressif est une option valable. L'augmentation de son traitement à 80 mg/jour de statine en ajoutant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ou un IEC doit être envisagée s'il a une procédure destinée à ouvrir la carotide interne. Si seul un traitement médical est décidé, je favoriserais la warfarine en continue pour empêcher une thrombose de se former au sein de la sténose de la carotide interne et un embolisme cérébral. Si une chirurgie est décidée, le traitement de son atteinte coronaire, si faisable, devrait être entrepris avant la chirurgie pour diminuer le risque effectif.

QUESTIONS ET DISCUSSION

QUESTION: Comment les patients sans preuve de maladie active doivent-ils être évalués?

DR CAPLAN: J'ai participé à Rencontres Cliniques il y a 12 ans sur la prise en charge de l'atteinte asymptomatique de la carotide.⁷¹ Depuis lors, nous avons plus d'informations sur le pronostic. Le risque d'AVC chez les patients ayant une sténose carotidienne asymptomatique est d'environ 2 % à 2.5 % par an.⁷² Même lorsque l'artère est sténosée, de nombreux patients n'ont aucun symptôme. Lorsque des symptômes surviennent, ils sont souvent sous la forme d'un AIT ou plus. Beaucoup de patients présentant une maladie sévère de la carotide ont des comorbidités sévères, dont une atteinte coronaire, et le risque de chirurgie égale ou dépasse l'histoire naturelle. Les patients asymptomatiques par définition ne se sentent pas mieux après chirurgie. S'ils ont une complication de la chirurgie, telle qu'un AVC ou un infarctus du myocarde, il se produit à ce moment-là, tandis que le risque de développer un AVC survient au cours de plusieurs années. Un AVC post-chirurgical à l'âge de 75 ans est très différent d'une AVC naturel, 10 ans après, à l'âge de 85 ans. Je ne préconise pas de traitement chirurgical agressif chez les patients asymptomatiques. J'essaie d'optimiser le traitement médical, comme discuté pour M.V.

QUESTION: L'étude *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*, employée souvent pour justifier le traitement des

patients asymptomatiques,⁷³ montre que l'opération chez ces patients, même s'ils ont une sténose relativement de haut grade, réduit le risque d'AIT mais ne réduit pas la survenue d'AVC importants. Donc il n'y a pas vraiment un rationnel fort pour opérer ces patients, même si vous trouvez une lésion à 70 %. **Pour cette raison, je doute que des individus devraient même être étudiés par ultrasons.**

DR CAPLAN: Les options sont soit ne rien faire d'interventionnel pour quiconque qui n'a aucun symptôme ou de choisir parmi les patients asymptomatiques ceux qui ont le risque le plus haut. Ceci pourrait être fait en regardant la nature de la lésion. Echo-lucentes, irrégulières, les lésions hétérogènes sont biologiquement plus actives. La présence de micro-embolies détectée par échodoppler transcrânien ou un infarctus cérébral sont en principe des facteurs augmentant le risque. Il n'est probablement pas bon de ne jamais traiter interventionnellement tous les patients asymptomatiques. Mais il est également mal de tous les traiter.

Liens financiers: Le Dr Caplan déclare avoir été consultant ad hoc ou membre du conseil consultatif de Bayer, Bristol-Myers Squibb-Sanofi Synthelabo, et Boehringer-Ingelheim.

Autres contributions: Nous remercions le patient pour avoir partagé son histoire et pour avoir donné son autorisation de la publier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parodi JC, Schönholz C, Parodi FE, Sicard G, Ferreira LM. Initial 200 cases of carotid artery stenting using a reversal-of-flow cerebral protection device. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007;48(2):117-124.
2. Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernandez S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg*. 2005;41(3):416-422.
3. Parodi JC, Schönholz C, Parodi FE, Sicard G, Ferreira LM. Initial 200 cases of carotid artery stenting using a reversal-of-flow cerebral protection device. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007;48(2):117-124.
4. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology*. 1984;34(1):54-59.
5. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex, and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 1986;17(4):648-655.
6. Fisher CM, Ojemann RG. A clinico-pathological study of carotid endarterectomy plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142(6-7):573-589.
7. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis [published correction appears in *Stroke*. 2005;36(10):2330]. *Stroke*. 2005;36(2):253-257.
8. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1475-1482.
9. Caplan LR, Wong K-S, Gao S, Hennerici MG. Is hypoperfusion an important cause of strokes? if so, how? *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(3):145-153.
10. Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 3rd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2000.
11. Fisher CM. Facial pulses in internal carotid artery occlusion. *Neurology*. 1970;20(5):476-478.
12. Caplan LR. The frontal artery sign. *N Engl J Med*. 1973;288(19):1008-1009.
13. Hollenhorst RW. Ocular manifestations of insufficiency or thrombosis of the internal carotid artery. *Am J Ophthalmol*. 1959;47(6):753-767.
14. Fisher CM. Observations of the fundus oculi in transient monocular blindness. *Neurology*. 1959;9(5):333-347.
15. Kearns TP, Hollenhorst RW. Venous-stasis retinopathy of occlusive disease of the carotid artery. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1963;38:304-312.
16. Carter JE. Chronic ocular ischemia and carotid vascular disease. In: Bernstein EF, ed. *Amaurosis Fugax*. New York, NY: Springer; 1988:118-134.
17. Kern R, Szabo K, Hennerici M, Mearns S. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke*. 2004;35(4):870-875.
18. Landry A, Spence JD, Fenster A. measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke*. 2004;35(4):864-869.
19. Forteza AM, Krejza J, Koch S, Babikan VL. Ultrasound imaging of cerebrovascular disease. In: Babikan V, Wechsler LR, Higashida RT. *Imaging Cerebrovascular Disease*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2003:3-35.

20. Markus H. Transcranial Doppler detection of circulating cerebral emboli: a review. *Stroke*. 1993;24(8):1246-1250.
21. Siebler M, Nachtmann A, Sitzer M, et al. Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995;26(11):2184-2186.
22. Molloy J, Markus HS. Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke*. 1999;30(7):1440-1443.
23. Mittl RL, Broderick M, Carpenter JP, et al. Blinded-reader comparison of magnetic resonance angiography and Duplex ultrasonography for carotid artery bifurcation stenosis. *Stroke*. 1994;25(1):4-10.
24. Levi CR, Mitchell A, Fitt G, Donnan GA. The accuracy of magnetic resonance angiography in the assessment of extracranial carotid artery occlusive disease. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6:231-236.
25. Gillard JH. Advances in atheroma imaging in the carotid. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(suppl 1):40-48.
26. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-1009.
27. Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, et al; Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(1):29-38.
28. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278(4):313-321.
29. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, et al. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized placebo-controlled double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997;28(5):946-950.
30. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998;128(2):89-95.
31. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559.
32. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, et al; SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2007;38(12):3198-3204.
33. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al; Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*. 1994;90(4):1679-1687.
34. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(6):548-556.
35. Diener HC. Antiplatelet agents and randomized trials. *Rev Neurol Dis*. 2007;4(4):177-183.
36. Caplan LR, Fisher M. The endothelium, platelets and brain ischemia. *Rev Neurol Dis*. 2007;4(3):113-121.
37. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S9-S17.
38. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). 2001;103:919-925.
39. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-453.
40. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-1425.
41. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-1387.
42. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1998;29(2):554-562.
43. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107-116.
44. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-924.
45. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, et al; North American Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. *Neurology*. 1997;48(4):911-915.
46. Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP. Carotid endarterectomy complications and pre-operative assessment of risk. *Mayo Clin Proc*. 1975;50(6):301-306.
47. Toronto Cerebrovascular Study Group. Risks of carotid endarterectomy. *Stroke*. 1986;17(5):848-852.
48. Wade JG, Larson C, Hickey R, et al. Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N Engl J Med*. 1970;282(15):823-829.
49. Lehv MS, Salzman E, Silen W. Hypertension complicating carotid endarterectomy. *Stroke*. 1970;1(5):307-313.
50. Caplan LR, Skillman J, Ojemann R, et al. Intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy: a hypertensive complication. *Stroke*. 1978;9(5):457-460.
51. Breen JC, Caplan LR, DeWitt LD, et al. Brain edema after carotid surgery. *Neurology*. 1996;46(1):175-181.
52. Kerber CW, Cromwell LD, Loehden OL. Catheter dilatation of proximal carotid stenosis during distal bifurcation endarterectomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1980;1(4):348-349.
53. Meyers PM, Schumacher C, Higashida RT, Leary MC, Caplan LR. Use of stents to treat extracranial cerebrovascular disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:437-454.
54. Kachel R. Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. *J Endovasc Surg*. 1996;3(1):22-30.
55. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;50(2):160-167.
56. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, et al. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2003;34(3):813-819.
57. Hofman R, Niessner K, Kypta A, et al. Risk score for peri-interventional complications of carotid artery stenting. *Stroke*. 2006;37(10):2557-2561.
58. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-1737.
59. McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM; CAVATAS Investigators. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke*. 2005;36(2):281-286.
60. CARESS Steering Committee. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther*. 2003;10(6):1021-1030.
61. Yadav JS, Wholey M, Kuntz KM, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-1501.
62. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, et al; SPACE Collaborative Group. 30 Day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-1247.
63. Mas J-L, Chatellier G, Beysses B, et al; EVA-3S investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-1671.
64. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al; SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1572-1579.
65. Cambria RP. Stenting for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1565-1567.
66. Adami CA, Scuro A, Spinamano L, et al. Use of the Parodi anti-embolism system in carotid stenting: Italian trial results. *J Endovasc Ther*. 2002;9(2):147-154.
67. Hobson RW II, Howard VJ, Roubin GS, et al; CREST Investigators. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1106-1111.
68. Caplan LR. Evidence-based medicine: concerns of a clinical neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):569-576.
69. Thibault GE. Clinical problem solving: too old for what? *N Engl J Med*. 1993;328(13):946-950.
70. Caplan LR. Is the promise of randomized controlled trials ("evidence-based medicine") overstated? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002;2(1):1-8.
71. Caplan LR. A 79-year-old musician with asymptomatic carotid artery disease. *JAMA*. 1995;274(17):1383-1389.
72. Perry JR, Szalai JP, Norris JW; Canadian Stroke Consortium. Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol*. 1997;54(1):25-28.
73. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421-1428.