

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2018

N° 2018-29

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

par

Marie-Gabrielle JOLYOT
Née le 19 mai 1987 à RABAT

Présentée et soutenue publiquement le 13/04/2018

Étude du stress oxydatif après clampage carotidien chez des patients
bénéficiant d'une endartériectomie carotidienne

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Remerciements

À Monsieur le Professeur Asehnoune,
Pour son accompagnement au cours de ces cinq années d'internat.

À Monsieur le Professeur Rozec,
Pour l'aide, la disponibilité et la patience dont vous avez fait preuve malgré les divers contretemps.

À Monsieur le Professeur Desal,
Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Patrice,
Pour les journées au laboratoire et son temps consacré aux résultats Patrol.

Aux Docteurs Borgard, Masson, Le Penndu, Plouhinec, Magne,
Pour leurs précieuses aides.

À Anaïs,
En mémoire de nos années d'internat et de notre beau voyage.

À mes amis,
Pour tous ces merveilleux souvenirs, et ceux encore à venir.

À ma famille,
Pour son soutien indéfectible.

À Léo,
Sans qui tout cela n'aurait pu être possible.

Abréviations

AG : Anesthésie générale	LDL : Low density lipoprotein / lipoprotéine de basse densité
ADO : Antidiabétiques oraux	MDA : Malondialdéhyde
AIT : Accident ischémique transitoire	N : Nombre de sujets
AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration	NADP : Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate
ALR : Anesthésie locorégionale	NaOH : Soude
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	NIRS : Near Infrared Spectroscopy / Spectroscopie dans le proche infrarouge
ARAI : Antagoniste rénine-angiotensine II	NFS : Numération formule sanguine
AVC : Accident vasculaire cérébral	NO ⁻ : Oxyde nitrique
BMI : Body mass index / Indice de masse corporelle (IMC)	NS : Non significatif
CAT : Capacité antioxydante totale	NSE : Neurone spécifique enolase
CD : Conjugué diène	O ₂ : Dioxygène
CHU : Centre hospitalo-universitaire	O ₂ ⁻ : Anion superoxyde
DCFH-DA : Dichlorofluorescéine diacétate	¹ O ₂ : Oxygène singulet
DCFH /DCF : Dichlorofluorescéine oxydée / réduite	OH ⁻ : Radical hydroxyle
DO : Densité optique	ONOO ⁻ : Peroxynitrite
EC : Endartériectomie carotidienne	OR : Odd ratio
ECG : Électrocardiogramme	PA : Pression artérielle
EEG : Électroencéphalogramme	PAC : Pontage aorto-coronarien
eNOS : Endothélial NO synthase / Synthase endothéliale d'oxyde nitrique	PAM : Pression artérielle moyenne
ERO : Espèces réactives de l'oxygène	PRC : Pression résiduelle carotidienne
FDRCV : Facteurs de risque cardio-vasculaire	RAI : Recherche des agglutinines irrégulières
FiO ₂ : Fraction inspirée en oxygène	R' : Coefficient de corrélation de Spearman
FR : Fréquence respiratoire	RB : Rose Bengale
H ₂ O : Eau ou monoxyde de dihydrogène	SCA : Syndrome coronarien aigu
H ₂ O ₂ : Peroxyde d'hydrogène	SjO ₂ : Saturation jugulaire en O ₂
HTA : Hypertension artérielle	SpO ₂ : Saturation transcutanée en O ₂
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion	SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
IL : Interleukine	SrO ₂ : Saturation régionale en O ₂
IRM : Imagerie par résonance magnétique	SSPI : Salle de surveillance post-interventionnelle
IUC : Ionogramme, urée, créatinine	TDM : Tomodensitométrie
	TNF : Tumor factor nécrosis
	UA : Unité arbitraire
	Vt : Volume total

Sommaire

RÉSUMÉ	5
I. INTRODUCTION.....	6
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	11
A. Population	11
B. Procédures anesthésiques et chirurgicales	12
C. Échantillons biologiques.....	14
D. Paramètres mesurés	15
a) Étude du spectre d'absorption.....	15
b) Désactivation de l'O ₂ singulet par le sérum.....	16
c) Irradiation	16
E. Analyse statistique	17
III. RÉSULTATS	18
IV. DISCUSSION	25
V. CONCLUSION	33
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	34
VII. ANNEXES	39

NOM : JOLYOT

PRÉNOM : Marie-Gabrielle

Titre de Thèse : Étude du stress oxydatif après clampage carotidien chez des patients bénéficiant d'une endartériectomie carotidienne

Contexte : L'endartériectomie carotidienne (EC), chirurgie fréquente, est associée à des taux de morbi-mortalité non négligeables liés notamment au clampage carotidien indispensable. Des études cliniques récentes suggèrent que le clampage carotidien lors de l'EC générerait un stress oxydatif. L'objectif de l'étude était de confirmer ce stress oxydatif après clampage carotidien et d'en évaluer les facteurs de risque.

Méthodes : Cette étude de cohorte, observationnelle, prospective, monocentrique, était réalisée au CHU de Nantes entre juin 2014 et septembre 2015. Le critère principal était l'intensité du stress oxydatif généré par le clampage carotidien évalué par le test PATROL avant clampage carotidien (T0), 30 minutes après clampage (T1) et après déclampage carotidien (T2).

Résultats : Sur les 56 patients inclus, le T1 était significativement supérieur au T0 et le T2 significativement inférieur au T1 ($p < 0,001$). Le T2 était non significativement inférieur au T0, mais tendait vers un retour voire une amélioration de la valeur initiale T0. Seul le BMI semblait influencer ce stress oxydatif avec un T1 se majorant significativement de manière concomitante avec son augmentation ($p = 0,047$). Les autres facteurs de risque ainsi que la durée de clampage n'influençaient pas le stress oxydatif post-clampage carotidien. Les complications post-opératoires ont été rares (hématomes de paroi cervicale). Il n'y a pas eu de décès, ni d'AVC per ou post-opératoire immédiat.

Conclusion : Notre étude met en évidence la majoration précoce d'un stress oxydatif dès 30 minutes après clampage carotidien correspondant à de probables lésions d'ischémie. Ce stress oxydatif est cependant réversible 1h après déclampage carotidien, car on observe un retour au seuil de base. Réduire ce stress oxydatif induit par le clampage carotidien pourrait apporter un réel bénéfice à ces patients.

MOTS-CLES

ENDARTERIECTOMIE CAROTIDIENNE, STRESS OXYDATIF, CLAMPAGE CAROTIDIEN, AVC, PATROL TEST, ERO

I. INTRODUCTION

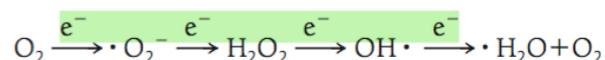
L'AVC (accident vasculaire cérébral) ischémique est un infarctus cérébral dû à un manque d'apport en oxygène d'origine embolique ou hémodynamique (sténose vasculaire). En France, l'AVC est la 1^{ère} cause de mortalité chez les hommes et la 3^{ème} cause de mortalité chez les femmes (1). C'est également la 1^{ère} cause de handicap chez l'adulte avec une incidence annuelle en progression constante d'environ 2/1000 habitants, dans un contexte de population vieillissante. De 2008 à 2014, le taux de patients hospitalisés pour AVC ischémique a augmenté de 14,3% chez les moins de 65 ans, justifiant l'intérêt porté à la prise en charge de ces patients.

Chez les plus de 55 ans, 80% des AVC sont ischémiques dont 20 à 40% sont en rapport avec des lésions athéromateuses carotidiennes. L'athérosclérose, qui est le dépôt de graisse dans la paroi artérielle, constitue l'origine principale des lésions formant les sténoses carotidiennes. Ces lésions prédominent au niveau de la bifurcation carotidienne. Elles sont favorisées par les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV), qui sont répartis en 2 groupes : les FDRCV non contrôlables (l'âge avancé > 65ans, le sexe masculin, et le risque héréditaire) et les FDRCV évitables ou curables (le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète de type 1 ou de type 2, les dyslipidémies, le surpoids ou l'obésité).

L'endartériectomie carotidienne (EC) est la procédure chirurgicale recommandée lors de sténose carotidienne asymptomatique > 80% ou symptomatique > 50 à 70% (2). Elle se caractérise par un court épisode d'ischémie cérébrale focale lors du clampage suivi d'une reperfusion après finalisation du geste. Ses indications et avantages sont bien établis. Cette procédure est fréquemment réalisée avec un faible, mais non négligeable taux de complications : environ 0,8% de complications neurologiques à 1 mois (3,4) et un taux global de morbidité de 4,5% (5). Ces complications peuvent être liées à la chirurgie (lésions des nerfs crâniens, accidents emboliques et AVC, hématome compressif cervical, resténose précoce, infection), ou liées à l'intolérance du clampage carotidien (ischémie cérébrale et syndrome de reperfusion).

La modalité optimale d'évaluation de la perfusion cérébrale au cours de l'EC n'est pas clairement définie. Les pratiques chirurgicales durant l'EC sous anesthésie générale évaluent la valeur hémodynamique du polygone de Willis (**Figure 1**) afin d'apprécier la qualité du réseau de suppléance. Cette suppléance cérébrale détermine la nécessité ou non d'utiliser un « shunt » sélectif (non systématique et controversé) afin d'éviter l'hypoperfusion / ischémie cérébrale (2). En effet, les patients bénéficiant d'une EC en présence d'une artère carotide controlatérale occluse ont un risque périopératoire et postopératoire accru et pourraient bénéficier de l'insertion d'un shunt systématique.

La production d'ERO (espèces réactives de l'oxygène ou espèces dérivées de l'oxygène) a été observée dans de nombreux états pathologiques, augmentant la sévérité des dommages tissulaires, en particulier dans les situations où les tissus ischémiques sont reperfusés (comme après un pontage artériel coronaire ou des membres inférieurs). En effet, le phénomène d'ischémie - reperfusion au déclampage représente une séquence potentiellement hautement productrice d'ERO. Les ERO sont des espèces chimiques cytotoxiques normalement générées en petite quantité par les mitochondries et le réticulum endoplasmique des cellules via la chaîne de transport des électrons. Ces ERO sont des espèces oxygénées réactives produites comme éléments intermédiaires, par réduction incomplète de l'oxygène durant son métabolisme normal par les cellules aérobies lors du processus de respiration. La séquence irréversible de réduction de l'O₂ (dioxygène) est la suivante (réaction d'oxydoréduction (redox) conduisant l'O₂ en H₂O) :



Les ERO comprennent 2 groupes majeurs : les radicaux libres (anion superoxyde [O₂⁻], radical hydroxyle [OH⁻], oxyde nitrique [NO⁻]) et les dérivés de l'O₂ non radicalaires (peroxyde d'hydrogène [H₂O₂], peroxyde nitrite [ONOO⁻]). Un radical libre est une espèce capable d'une existence indépendante, qui contient un ou plusieurs électrons de valence non appariés lui conférant une forte réactivité et le rendant instable. Les dérivés non radicalaires sont moins réactifs et plus stables avec une demi-vie plus longue que les radicaux libres. Ces ERO sont formées lorsque les deux électrons célibataires que comporte le dioxygène « oxydent » les composés qu'ils

rencontrent en leur arrachant un électron pour s'y appairer. Ces composés deviennent à leur tour instables et entraînent alors des réactions d'oxydations en cascade qui aboutissent à la formation d'ERO comportant des électrons non appariés qui réagissent ensuite avec les différents composants cellulaires (6–9). Par exemple, l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) est une forme de dioxygène moléculaire excitée qui est générée pendant les réactions inflammatoires ou pendant les photoréactions. Il se désactive au cours de son interaction avec les tissus en produisant des ERO et des ERO secondaires ainsi que d'autres produits de dégradation provenant de diverses sources cellulaires et enzymatiques.

Dans des conditions physiologiques, les radicaux libres sont neutralisés par la présence d'antioxydants endogènes et de piègeurs de radicaux libres. Mais les réactions en cascades de ce stress oxydatif conduisent à l'épuisement des antioxydants physiologiques plasmatiques débordant les mécanismes protecteurs. Il est alors observé une majoration des processus (phénomène autoentretenu) tels que la peroxydation lipidique altérant la membrane lipidique des cellules (10,11) et provoquant des lésions des tissus environnants participant à l'apparition d'un SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) per et postopératoire (12–15). Cette inflammation est médiée par plusieurs voies : production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1, IL6), activation du complément, etc...

Bien que le mécanisme exact soit encore mal connu, une ischémie sévère entraîne une lyse cellulaire avec libération d'acides gras libres et de lysophospholipides sous l'effet de la phospholipase A2. Ces produits peuvent agir comme messagers intracellulaires ou être métabolisés en médiateurs lipidiques pro-inflammatoires (16). Ceci est particulièrement important dans le cerveau en raison de sa teneur élevée en lipides. Par ailleurs, bien que ne représentant que 2% du poids corporel, il est le site d'un important métabolisme oxydatif. Il renferme d'importantes quantités de fer (élément indispensable au processus de stress oxydatif), et est riche en acides gras polyinsaturés facilement oxydables. De plus, son système de défense antioxydant est relativement faible par rapport aux autres organes. Enfin, les cellules cérébrales utilisent une très grande partie de l'oxygène total consommé par l'organisme (20%), ce qui le rend particulièrement vulnérable à la peroxydation (17).

Physiologiquement, les ERO jouent un rôle important dans la communication entre les cellules (rôle paracrine) et régulent la fonction vasculaire par des voies de signalisation sensibles à l'état redox (18). Les ERO vasculaires proviennent principalement des oxydases du Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide-Phosphate (NADP) (19) (**Figure 2**). Un régulateur clé de la fonction vasculaire est l'oxyde nitrique (NO), dérivé de l'endothélium, généré par la NOsynthase endothéliale (eNOS) (20). Le NO vasculaire dilate les vaisseaux sanguins par relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires, prévient l'agrégation et l'adhésion plaquettaire, limite l'oxydation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et diminue l'expression des gènes pro-inflammatoires qui favorisent l'athérogénèse. Il existe des preuves que le stress oxydatif persistant entraîne une dysfonction de l'eNOS de sorte que la production de NO diminue, et qu'en parallèle celle d'anion superoxyde (O^{2-}) augmente. L'oxydation rapide par l'anion superoxyde constitue un mécanisme dominant de réduction de la biodisponibilité du NO vasculaire par son inactivation. Un déséquilibre production / dégradation des ERO (concentration croissante des ERO en situation de stress, consommation alcool-tabagique, clampage...) engendre donc un stress oxydatif qui conduit à une biodisponibilité réduite du NO, induisant donc des lésions vasculaires (croissance cellulaire, dépôts protéiques dans la matrice extracellulaire, activation des métalloprotéinases, inflammation, dysfonction endothéliale, et augmentation du tonus vasculaire) (14,15). En réponse à ces réactions pathologiques, la paroi vasculaire possède plusieurs systèmes antioxydants pour limiter la génération de ces ERO (**Figure 3**) (21). Les systèmes antioxydants endogènes naturellement présents dans l'organisme comprennent des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase), des macromolécules (albumine, céruloplasmine, ferritine) et un ensemble de petites molécules (acide ascorbique, alpha-tocophérol, b-carotène, ubiquinol-10, glutathion réduit, méthionine, acide urique, bilirubine et œstrogènes) (22).

En raison de difficultés méthodologiques évidentes pour mesurer les radicaux libres dans le tissu cérébral, les études menées chez l'homme ont évalué soit les molécules oxydées soit les antioxydants présents dans le sang. La mesure du stress oxydant pouvant révéler la gravité des lésions, et /ou le défaut de système antioxydant qui peut être un marqueur d'aggravation. Cependant, la cinétique de production des

ERO a jusqu'ici été peu étudiée, en raison notamment de la forte instabilité de ces composés. Récemment, une méthode novatrice de mesure globale du pouvoir antioxydant du plasma (Patrol®) a été développée au sein du CHU Nantes reposant sur l'utilisation d'un rayonnement laser et permettant une mesure simple, fiable et reproductible de la CAT (capacité antioxydante) du sérum (23).

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer dans quelle mesure le clampage carotidien lors d'une EC peut induire des changements dans le statut oxydatif des patients, et ce grâce à la méthode PATROL® en comparant l'évolution de la CAT à différents temps chirurgicaux ciblés. On cherche également à évaluer les facteurs de risques démographiques et interventionnels susceptibles de modifier ce stress oxydatif.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une cohorte prospective observationnelle monocentrique réalisée au CHU (centre hospitalo-universitaire) de Nantes.

A. Population

Après accord du Comité de Protection des Personnes dans la recherche biomédicale du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, les patients ont été inclus entre juin 2014 et septembre 2015 après information et consentement écrit selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki.

Tous les patients bénéficiant d'une chirurgie carotidienne par EC au CHU de Nantes (quel que soit le côté, avec shunt carotidien peropératoire ou non) étaient inclus. Les seuls critères d'exclusion étaient le refus du patient de participer à l'étude, l'absence de recueil de son consentement écrit, ainsi que les patients mineurs.

Les FDRCV (selon l'étude de Framingham) que présentaient les patients étaient recueillis. Ces FDRCV, tous considérés comme générateur de stress oxydatif (24) comprenaient l'âge, le sexe masculin, le risque héréditaire, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, le surpoids ou l'obésité, la sédentarité.

Les autres pathologies ou antécédents, considérés comme générateurs de stress oxydatif ou perturbateurs des défenses antioxydantes, étaient collectés (exogénose chronique, pathologies médicales et chirurgicales sévères, pathologies néoplasiques (25), radiothérapie, chimiothérapie, et ménopause).

Les traitements des patients considérés comme ayant une action antioxydante ont également été colligés (antidiabétiques oraux (ADO), statines, fibrates, inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA II, aliskiren), anti-aldostérone, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, hypouricémiants, folates, et anti-agrégants plaquettaires).

B. Procédures anesthésiques et chirurgicales

L'indication d'EC était posée par le chirurgien en fonction du pourcentage de sténose carotidienne à l'angioscanner et/ou du caractère symptomatique des sténoses (AVC/AIT (accident ischémique transitoire)).

Les patients étaient tous vus en consultation pré-anesthésique permettant le recueil de leurs antécédents, éléments cliniques et traitements. Un bilan biologique préopératoire standard (NFS, hémostase, IUC, carte de groupe sanguin, RAI, ECG) était réalisé chez tous les patients. Un bilan cardiologique complémentaire était demandé quand l'anesthésiste le jugeait nécessaire.

Les modalités anesthésiques étaient standardisées pour tous les patients, à savoir une anesthésie générale avec monitoring peropératoire de la pression artérielle (PA) de manière invasive, du pouls, de la saturation transcutanée en oxygène au doigt (SpO₂), de la capnographie, et de la FiO₂ (fraction inspirée en oxygène). D'autres paramètres comme la température peropératoire et la glycémie n'étaient monitorés que de manière très ponctuelle chez certains patients ne permettant pas l'exploitation de ces données dans l'étude.

Tous les patients bénéficiaient d'une anesthésie générale similaire par un agent hypnotique (PROPOFOL *Diprivan*®, *Panpharma, Luitre, France*) et morphinique (SUFENTANIL *Mylan, Saint Priest, France*) administrés en intraveineux avec un objectif de concentration (AIVOC) (*Base Priméa Frésenius Kabi, Sèvres, France* ; modèle pharmacocinétique de Schneider pour le Propofol, modèle pharmacocinétique de Geps pour le Sufentanil). La concentration au site d'action des deux produits était laissée à l'appréciation du praticien. Tous les patients étaient curarisés par Atracurium (TRACRIUM®, *Hospira, Meudon La Forêt, France*) afin de faciliter l'intubation oro-trachéale, la ventilation mécanique (Vt 6 à 8mL/kg, FR adaptée en fonction de la capnographie) et le geste chirurgical. Les posologies étaient adaptées à l'appréciation de l'anesthésiste. Il n'y avait pas d'antibioprophylaxie pour cette chirurgie. Il n'y avait pas d'entretien de l'anesthésie par un agent halogéné.

Le monitoring continu de la pression artérielle sanglante radiale permettait l'optimisation hémodynamique. La surveillance rapprochée de la pression artérielle moyenne permettait de juger du besoin d'un remplissage vasculaire par cristalloïdes ou par colloïdes (RINGER LACTATE, *B. Braun Medical SA, Boulogne Billancourt, France* ; GELOFUSINE® *B. Braun Medical SA Boulogne-Billancourt, France* ou HEAFusine®, *Frésenius Kabi, Sèvres, France*) ou de l'administration d'un agent vasoconstricteur (ÉPHÉDRINE *Aguettant, Lyon, France* ; NÉOSYNÉPHRINE *Renaudin, Ixassou, France* ; NORADRENALINE *Mylan, Saint Priest, France*). Lors du clampage carotidien, des vasoconstricteurs pouvaient être introduits (Phényléphrine ou Noradrénaline en IVSE) afin de maintenir une perfusion cérébrale adéquate correspondant à un objectif de PAM >100mmHg. En effet, l'hypertension induite est largement recommandée comme mesure de protection dans l'EC pour prévenir l'insertion de shunt (26). Après déclampage, un objectif de PAM <90mmHg était souhaité afin de limiter la survenue d'hématome cervical, justifiant l'arrêt des vasoconstricteurs et/ou dans certains cas l'utilisation de traitement anti-hypertenseur (NICARDIPINE *Aguettant, Lyon, France* ; URAPIDIL *Mylan, Saint Priest, France*) (27). Le choix de ces thérapeutiques dépendait des contre-indications et du terrain du patient. La posologie restait à la discrétion de l'anesthésiste.

Une surveillance continue par spectroscopie infrarouge NIRS (Near-Infrared Spectroscopy, *Invos™ 5100C*) mesurait la saturation tissulaire régionale en oxygène (SrO₂) de l'hémoglobine cérébrale et permettait ainsi de dépister de façon non invasive les hypoperfusions cérébrales (**Figure 4**) (28). Trois mesures de l'Invos étaient ainsi recueillies : avant clampage, pendant clampage et après déclampage carotidien.

L'installation chirurgicale se faisait en décubitus dorsal avec bras le long du corps et billot sous les épaules pour une extension de nuque, la tête en légère rotation controlatérale. La chirurgie se déroulait en plusieurs étapes : l'incision, la dissection, l'évaluation de la protection cérébrale par la pression résiduelle carotidienne (PRC), le clampage, l'artériotomie carotidienne, l'endartériectomie, la fermeture de la carotide par fermeture directe ou avec un patch en DACRON®, le déclampage de la carotide primitive puis de la carotide interne, le contrôle peropératoire de la nouvelle circulation carotidienne, la fermeture de l'incision, et la mise en place d'un redon.

La PRC était mesurée lors du test de clampage carotidien : mesure de la pression de la carotide primitive et de la carotide interne résiduelle homolatérale, en aval du clampage, à l'aide d'un cathéter, avant et après clampage, permettant d'évaluer la qualité du réseau de suppléance du polygone de Willis. La décision de réalisation ou non d'un shunt carotidien dépendait de la PRC :

- Si la PRC était non pulsée et < 50mmHg (réseau de suppléance insuffisant) le chirurgien pouvait décider de la réalisation d'un shunt carotidien homolatéral à l'endartériectomie.
- Si la PRC était pulsée et > 50 mmHg, le chirurgien réalisait un clampage carotidien sans shunt.

La durée du clampage et de la chirurgie étaient relevées.

Les patients étaient immédiatement extubés en salle de réveil (SSPI) dès la reprise d'une ventilation spontanée et d'un état neurologique compatible.

En post-opératoire, 36 patients ont bénéficié d'un dosage de troponine à H24 et 14 patients d'une imagerie cérébrale (8 IRM et 6 TDM) en fonction de point d'appels cliniques spécifiques, justifiant également l'absence d'exploitation de ces données.

C. Échantillons biologiques

Tous les échantillons étaient collectés à l'aide de tubes secs de type Vacuette®. Une cinétique de prélèvements était réalisée au décours de la chirurgie :

- Le premier prélèvement T0 de sang était réalisé après induction et avant clampage carotidien directement sur l'artère radiale via le cathéter de pression artérielle sanglante.
- Un second prélèvement T1 de sang était réalisé à 30 minutes du clampage carotidien selon les mêmes modalités que T0.
- Un troisième prélèvement T2 de sang était réalisé environ une heure après déclampage carotidien, en SSPI, après réveil et extubation du patient.

Les prélèvements étaient acheminés immédiatement au laboratoire pour isolement rapide du sérum après centrifugation. Le surnageant était congelé à -20°C

pour réalisation ultérieure du test. La congélation à -20°C n'interfère pas avec le test PATROL®.

D. Paramètres mesurés

Le principe du test Patrol® (brevet n° PCT/FR2008/52042) était d'irradier le sérum étudié par un faisceau laser après avoir ajouté au sérum un photosensibilisant permettant de générer des ERO en quantité importante. On mesurait ensuite la fluorescence induite par les ERO n'ayant pas été neutralisées par le pouvoir antioxydant du sérum à l'aide d'une sonde ultra-sensible aux oxydations: il s'agissait donc d'une mesure indirecte de la CAT (capacité antioxydante totale). Ces mesures permettaient alors d'obtenir l'aire sous la courbe (intégration) de la CAT. Elles sont très précises avec 30 mesures par courbe (3 prélèvements par patients, 4 échantillonnages par prélèvement, triple contrôle de la technique (homme, femme, longitudinale). Ceci permettait de mettre en évidence leur reproductibilité et fiabilité avec une précision très élevée.

1. Étude du spectre d'absorption

Pour chaque échantillon et chaque contrôle (dilué à 5% dans de l'eau pour préparation injectable), le spectre d'absorption était obtenu à partir d'un spectrophotomètre d'absorption BIOCHROM Libra® S60PC. Le niveau d'hémolyse était évalué à partir du pic d'absorption à 413 nm et le niveau d'absorption minimal était défini par l'absorption à 650 nm.

Les sérums dilués avec une absorption à 413 nm supérieure à une densité optique (DO) de 0,4 ou une absorption à 650 nm supérieure à une DO de 0,025 étaient considérés comme trop hémolysés et non analysés.

L'évolution de l'absorption du Rose Bengale (RB) (*Sigma-Aldrich, France*) après exposition au rayonnement Laser (514 nm) était aussi analysée afin d'éliminer les artéfacts pouvant être liés aux modifications d'absorption du RB en présence des différents solvants.

2. Désactivation de l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) par le sérum.

Le Rose Bengale (RB) était utilisé en tant que producteur de $^1\text{O}_2$, le sérum humain (HS) en tant que cible et la dichlorofluorescéine (DCFH) en tant que marqueur non spécifique, devenant fluorescent lorsqu'il était oxydé.

Le principe du test était d'analyser par le biais du couple dichlorofluorescéine réduite/oxydée (DCFH/DCF), la vitesse de neutralisation des ERO et/ou des peroxydes induits par $^1\text{O}_2$. La DCFH était ajoutée au sérum immédiatement après la fin de l'irradiation lumineuse de manière standardisée pour chaque échantillon testé. Une solution était formée de manière extemporanée dans une cuve (1 cm X 1 cm) avec 25 μl du sérum devant être testé, 25 μL d'une solution de RB à 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et 450 μl d'eau stérile (pH 7). Le RB était le photosensibilisant avec le meilleur rendement pour la production d'oxygène singulet. Il était dilué à 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et le sérum à 5% dans une solution finale d'eau stérile pour préparation injectable.

3. Irradiation

Le laser était un Coherent[®] Ar-ion Inova 70 émettant à 514 nm. L'irradiation était réalisée sur des cuves contenant 500 μl de solution. Le rayonnement laser était transmis jusqu'à la cuve par le biais d'une fibre optique en silicone - silice (diamètre interne 600 μm , Quartz et Silice[®] France) produisant un spot de 10 mm de diamètre illuminant la solution. La puissance était calibrée par un Wattmètre (Coherent[®]) et ajustée à 500 mW. Pour délivrer une fluence de 20 J/cm^2 , le temps d'irradiation était de 102 secondes. Un système mécanique permettait le positionnement parfait du rayonnement laser ainsi que du puits afin d'obtenir une reproductibilité parfaite des mesures.

Immédiatement après la fin de l'irradiation, de la dichlorofluorescéine activée (1mL) préparée ainsi : 2',7'-dichlorofluorescéine diacétate (DCFH-DA) (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France) était dissoute dans l'éthanol et stockée à -20°C . Pour convertir la DCFH-DA en DCFH, 0.5 ml d'une solution à 1 mM de DCFH-DA dans l'éthanol était additionné à 2 ml d'une solution de NaOH (soude) à 0.01 N et entreposé à température ambiante dans le noir pendant 30 min. L'hydrolysate était ensuite

neutralisé avec 10 ml de tampon phosphate à pH 7,2 à 250 mM et stocké à 40°C dans une étuve au noir et utilisé dans les 2 heures suivant son ouverture. La concentration finale de DCFH activée était de 40 mM.

L'oxydation de la solution activée de DCFH résultait de la transformation de la DCFH activée non fluorescente en DCF fluorescente avec un pic à 525 nm. Le spectre de fluorescence était enregistré pendant 60 minutes par un spectrofluorimètre Varian® Cary Eclipse, qui mesurait simultanément le niveau de fluorescence à une température stable et monitorée de 40°C (Varian® Cary PCB 150 Peltier Device). L'excitation se produisait à 488 nm et la fluorescence était mesurée entre 400 et 800 nm mais lue à 525 nm. Les aires sous courbes étaient ensuite calculées.

Un pourcentage (Patient / témoin *100) était établi par rapport à chacun des témoins pour chaque valeur.

E. Analyse statistique

Les résultats sont présentés en médiane et intervalle interquartile pour les variables quantitatives, en valeur absolue ou en pourcentage pour les variables qualitatives.

Les différences significatives ($p < 0,05$) sont déterminées :

- Pour les variables quantitatives par une ANOVA à une voie pour mesures répétées, suivie d'un test de Student Newman-Keuls ou par un test de Mann-Whitney selon la normalité ou non des populations.
- La force d'association entre le test Patrol et une variable quantitative était mesurée en analyse univariée par corrélation linéaire (test de Pearson ou de Spearman).

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel Sigma-Stat 2.03 (Systat Software Inc, Illinois, USA).

III. RÉSULTATS

Cinquante-six patients étaient inclus dans l'étude : 51 sans shunt et 5 avec shunt. Les caractéristiques de la population étaient comparables dans les 2 groupes. Il y avait 75% d'hommes et 25% de femmes. La moyenne d'âge était de 71 ans. Les caractéristiques démographiques et préopératoires sont détaillées dans le **Tableau 1**. Soixante-deux pour cent des patients étaient asymptomatiques (versus 38% de patients symptomatiques). L'occlusion moyenne de l'artère carotide interne était de 78%. L'indication chirurgicale était unilatérale dans 75% des cas, majoritairement le côté gauche à 61%. Le BMI (Indice de masse corporelle) moyen des patients était de 25+- 4.

Chez tous les patients, l'évolution des résultats T0 T1 T2 était représentée sous forme d'une courbe parabolique (**Figure 5**).

Les médianes des T0, T1, T2 étaient significativement différentes avec pour valeur respective 132 [94-177], 178 [136-211], et 117 [71-159] ($p < 0,001$). Chez tous les patients, le T1 était donc significativement supérieur par rapport au T0 ($p < 0,001$), le T2 était lui significativement inférieur par rapport au T1 ($p < 0,001$). Enfin, les T2 tendaient à être inférieurs aux T0, mais de manière non significative (**Tableau 2 et figure 6**). L'évaluation de la CAT mettait donc en évidence l'apparition d'un stress oxydatif précoce dès 30 minutes après clampage carotidien (T1 égal à une valeur moyenne de 138% de T0). Ce stress oxydatif semblait réversible une heure après déclampage carotidien avec un retour au seuil de base voire une amélioration de cette valeur initiale (non significative).

Tableau 2. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2.

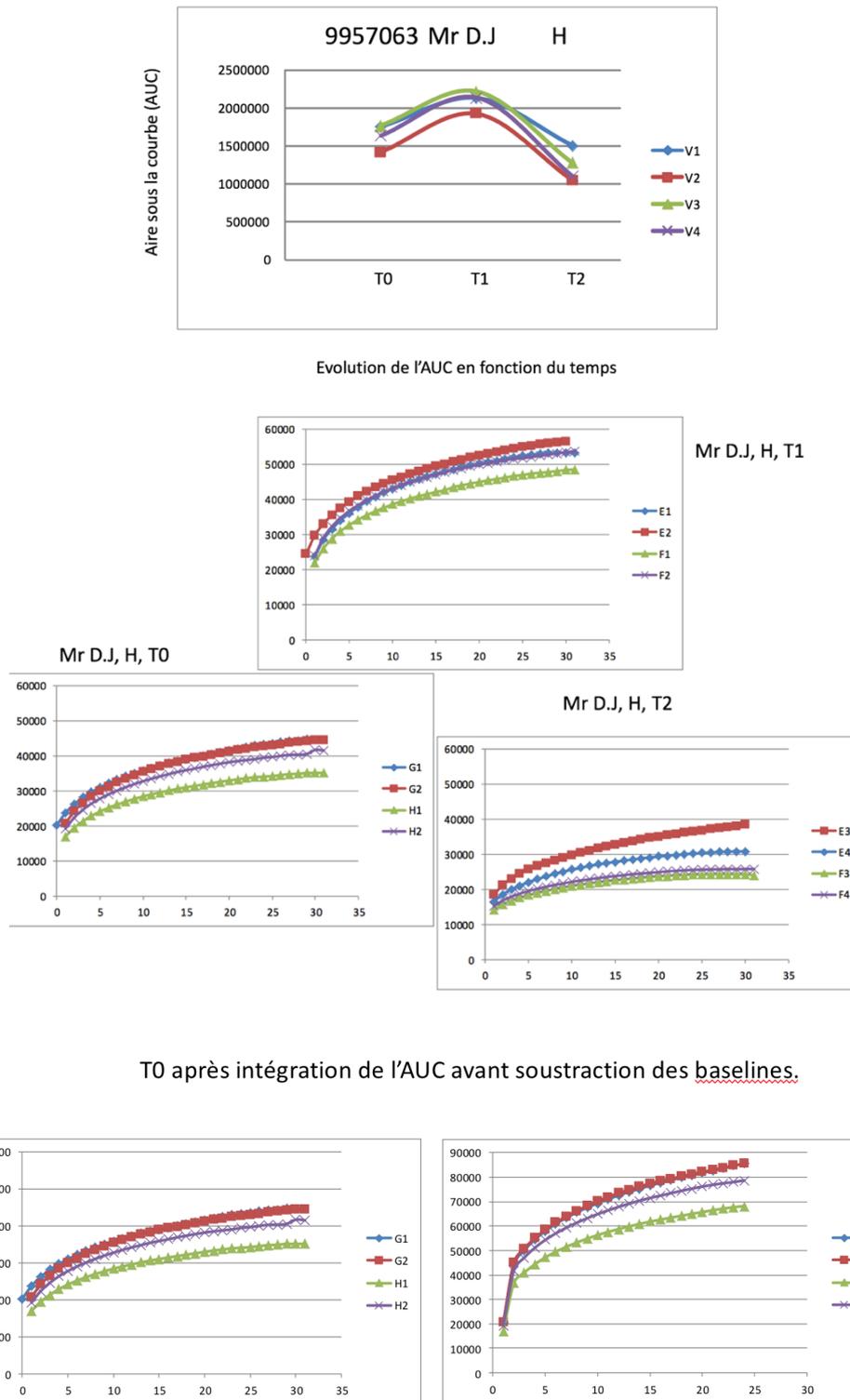
Temps	n	PATROL	p
T0	56	132 [94 - 177]	<0,001
T1	55	178 [136 - 211]	
T2	29	117 [71 - 159]	

Patrol exprimé en UA (unité arbitraire) et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et facteurs de risque cardio-vasculaire des patients.

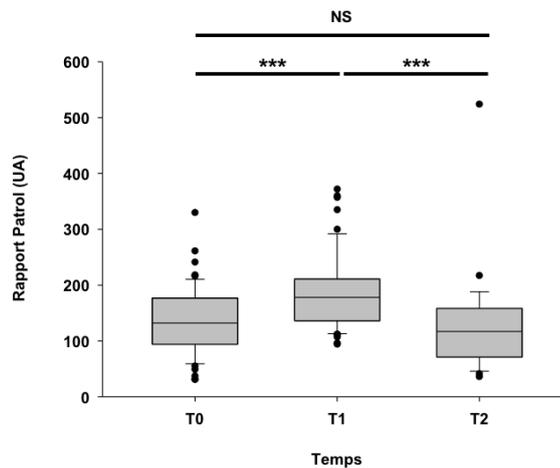
	Sans shunt		Avec shunt		Cohorte Totale	
	n	%	n	%	n	%
Patients	51	91	5	9	56	100
Sexe						
Homme	38	75	4	80	42	75
Femme	13	25	1	20	14	25
Age (années)						
≤ 65	10	20	2	40	12	21
66-80	29	57	3	60	32	58
≥ 80	12	23	0	0	12	21
Moyen	72 ± 8,5		68 ± 6,7		71 ± 8,4	
Indications de chirurgie						
AIT	9	18	1	20	10	18
AVC	10	20	1	20	11	20
Asymptomatique	32	62	3	60	35	62
Distribution des lésions						
Unilatérale	38	75	4	80	42	75
Bilatérale	13	25	1	20	14	25
Côté						
Gauche	31	61	3	60	34	61
Droit	20	39	2	40	22	39
Pourcentage moyen des lésion	77 ± 9		82 ± 13		78 ± 10	
BMI						
≤ 25	23	45	0	0	23	41
26-34	22	43	2	40	24	43
≥ 35	6	12	3	60	9	16
Moyen	25 ± 4		29 ± 3		25 ± 4	
FR cardio-vasculaire						
HTA	41	80	5	100	46	82
Dyslipidémie	41	80	4	80	45	80
Ethylisme	6	12	0	0	6	11
Tabagisme actif	13	26	0	0	13	23
Tabagisme sevré	14	28	2	40	16	29
Non fumeur	24	47	3	60	27	48
Insuffisance rénale chronique	11	22	0	0	11	20
Dialysé	2	4	0	0	2	4
Diabète	11	22	1	20	12	21
Pathologies cardio-vasculaires						
ATCD chirurgie carotidienne	8	16	1	20	9	16
PAC	3	6	0	0	3	5
Stents coronariens	11	22	0	0	11	20
cardiopathie ischémique instable	19	37	0	0	19	34
AOMI	17	33	1	20	18	32
Traitements						
Acide folique	3	6	0	0	3	5
Statines /Fibrates	43	84	4	80	47	84
Béta-bloquant	28	55	1	20	29	52
IEC /ARA2/ Inhibiteur calcique	33	65	4	80	37	66
Anti-aldostérone	1	2	0	0	1	2
Hypouricémiant	9	18	1	20	10	18
Autres ADO	10	20	1	20	11	20
Metformine	9	18	0	0	9	16
Antiagrégants plaquettaires	43	84	4	80	47	84

Figure 5. Exemple de courbe des résultats T0, T1, T2.



Mr D.J, homme de 67 ans, opéré d'une EC gauche pour un AVC sur sténose carotidienne gauche à 70%, ayant pour antécédent une HTA, une dyslipidémie, un tabagisme actif, une AOMI, un BMI à 22, non porteur de néoplasie connue.

Figure 6. Comparaison des Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2.



*Patrol exprimé en UA, et présenté en diagramme en boîte (médiane, [25^e-75^e] et [10^e-90^e] percentiles, et valeurs extrêmes. *** $p < 0,001$, NS (non significatif).*

Il n'y avait pas de différence significative des valeurs T0, T1 et T2 en fonction de l'âge (**Tableau 3**), du sexe (**Tableau 4**), de la présence ou non d'une HTA (**Tableau 5**), de la présence ou non d'une dyslipidémie (**Tableau 6**), de la présence ou non d'un diabète (**Tableau 7**), et de la présence ou non d'un tabagisme actif (**Tableau 9**). Le pourcentage de sténose, l'insuffisance rénale chronique, les constantes à T0 (PAM, pouls), et la FiO₂ n'influençaient pas les valeurs de bases des T0 et T1.

Le BMI quant à lui ne semblait pas influencer la valeur de T0. Cependant, on remarquait un T1 significativement inférieur chez les patients avec un BMI <25 par rapport à ceux avec un BMI > 25 ($p=0,047$) et ce de manière concomitante avec l'augmentation du BMI : BMI < 25, médiane 164 [125-185] ; BMI 25-30, médiane 190 [163-262] ; BMI >30, médiane 216 [127-283] (**Tableau 8**). Il existait une corrélation significativement positive de la valeur Patrol au temps T1 avec la catégorie du BMI (R' (coefficient de corrélation de Spearman) =0.288 ; $p= 0.033$).

Tableau 8. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction du BMI des patients.

Temps	BMI	n	PATROL	p
T0	<25	23	139 [104 – 167]	0,943
	25-30	24	129 [90 – 186]	
	>30	9	123 [73 – 184]	
T1	<25	23	164 [125 – 185]	0,047
	25-30	24	190 [163 – 262]	
	>30	8	216 [127 – 283]	
	<25 vs 25-30			0,05
	<25 vs >30			0,452
	25-30 vs >30			1
T2	<25	13	102 [59 – 139]	0,414
	25-30	11	145 [96 – 182]	
	>30	5	135 [79 - 152]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

On observait que plus la chirurgie était longue, plus le T2 augmentait significativement (p=0,025) (**Tableau 10**). En effet, pour les chirurgies < 90minutes et > 120 minutes, les médianes du T2 étaient respectivement de 110 [83-159] et 169 [137-182]. Cependant, il n'était pas trouvé de corrélation entre la durée de la chirurgie et la valeur du Patrol au temps T2.

Tableau 10. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la durée de l'EC en minutes.

Temps	Durée chirurgie	n	PATROL	p
T0	< 90	12	123 [90 - 167]	0,528
	91 - 120	25	127 [89 – 170]	
	> 120	17	140 [126 – 148]	
T1	< 90	12	191 [167 – 294]	0,074
	91 - 120	25	175 [126 – 223]	
	> 120	17	145 [111 – 186]	
T2	< 90	8	110 [83 – 159]	0,025
	91 - 120	9	108 [61 – 162]	
	> 120	16	169 [137 – 182]	
	<90 vs 91-120			1
	<90 vs > 120			0,146
	91-120 vs >120			0,043

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

En revanche, la durée de clampage n'influçait pas la courbe de stress oxydatif (**Tableau 11**).

Tableau 11. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la durée de clampage carotidien en minutes.

Temps	Durée clampage	n	PATROL	p
T0	<40	23	109 [83 – 132]	0,091
	41-55	20	145 [100 – 186]	
	>55	7	148 [119 – 208]	
T1	<40	23	174 [127 – 204]	0,793
	41-55	20	185 [133 – 211]	
	>55	7	177 [127 – 183]	
T2	<40	12	127 [87 – 158]	0,633
	41-55	8	99 [59 - 167]	
	>55	4	111 [56 - 172]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Il n'y avait pas de différence des valeurs du Patrol au temps T1 entre les patients ayant une chute du NIRS homolatéral à la chirurgie >15% et les patients de la cohorte totale (**Tableau 12**).

Tableau 12. Patrol obtenus au temps T1 chez les sujets ayant une chute du NIRS >15% du côté homolatérale à l'EC par rapport à ceux de la cohorte totale.

Temps	NIRS	n	PATROL	p
T1	Chute NIRS >15% côté homolatérale à l'EC	8	172 [121-193]	0,616
	Cohorte totale	56	178 [136-235]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après test de Mann et Whitney.

Les complications post-opératoires étaient rares. On observait seulement 2 patients sur 36 qui présentaient une élévation de la troponine T ultrasensible > 50 ng/L (seuil des recommandations européenne de SCA) à J1 ou J2 (66 et 145 ng/L). Deux patients sur 14 ont manifesté des « spots » d'ischémie récente sur l'imagerie TDM ou IRM, mais étaient cliniquement asymptomatiques. Trois hématomes de paroi cervicale ont nécessité une reprise chirurgicale dans les 24h. Aucun décès n'a été rapporté dans notre cohorte.

IV. DISCUSSION

Notre travail mettait en évidence l'apparition d'un stress oxydatif précoce dès 30 minutes après clampage carotidien pouvant correspondre à de probables lésions d'ischémie. Cependant, ce stress oxydatif était rapidement réversible (< 1 heure) après déclampage carotidien avec un retour du niveau de stress oxydatif au seuil de base, voire inférieur. On peut évoquer une réduction du niveau global de stress oxydatif après l'EC en lien avec une récupération *ad intégrum* de la vascularisation cérébrale par rapport à l'état antérieur avant EC. En effet chez tous les patients de notre cohorte, l'évolution des valeurs du test PATROL à T0, T1, T2 était représentée sous forme d'une courbe parabolique avec le T1 significativement supérieur au T0 et le T2 significativement inférieur au T1. Les T2 tendaient non significativement à être inférieurs aux T0.

Un des buts principaux de l'étude était de définir les facteurs de risques démographiques et peropératoires d'altération de la CAT afin de pouvoir cibler les catégories de patients les plus à même de bénéficier de l'introduction de traitements antioxydants spécifiques (**Figure 6**). Malheureusement, peu de corrélations significatives entre stress oxydatif et antécédents médicaux, ou évènements peropératoires ont été mises en évidence. On retrouve néanmoins que le BMI, bien que n'influençant pas la valeur de T0, majorait significativement la valeur de T1 et non significativement de T2, et ce proportionnellement à son augmentation dès lors qu'il était > 25 (**Tableau 11**). Une corrélation entre le BMI et la valeur de T1 était également retrouvée. Cela prouve que le stress oxydatif post clampage carotidien se majore avec l'augmentation du BMI lorsqu'il est supérieur à la normale (> 25).

Les autres FDRCV comme l'âge avancé, l'HTA, la dyslipidémie, le sexe, le diabète et le tabagisme n'étaient pas des facteurs prédictifs de la réponse au stress postopératoire ce qui était corroboré par un autre écrit (29).

Concernant les facteurs de risques peropératoires, la variabilité hémodynamique pourrait être expliquée par la manipulation chirurgicale du glomus carotidien ou comme conséquence de la réponse au stress chirurgical engendrant une augmentation de la sécrétion des catécholamines. Cette labilité pourrait également

contribuer à la progression du stress oxydatif. Cependant, nous ne retrouvons aucune corrélation directe entre la variabilité hémodynamique mesurée à différents moments pendant et après clampage carotidien et l'intensité du stress oxydatif, ce qui est également confirmé par Marrocco-Trischitta et al (29).

On peut donc avancer que l'ischémie cérébrale (même limitée), pendant le clampage de la carotide, initie une cascade de processus biochimiques qui produisent des radicaux oxydatifs, ce qui est également corroboré par d'autres auteurs (22). En effet, cette étude pilote expérimentale animale sur 40 lapins montrait une augmentation du statut antioxydant total 60 minutes après clampage de la carotide, et ce indépendamment de l'utilisation ou non d'un shunt ou de la présence d'une occlusion controlatérale (22). Cependant, les marqueurs de la réponse au stress mesurés avant et après clampage carotidien, étaient moins sensibles que le test PATROL, à savoir le cortisol, l'hormone adrénocorticotrope, la prolactine et la protéine C-réactive. Les auteurs notaient que le stress oxydatif était significativement plus élevé dans les modèles avec occlusion carotidienne controlatérale. L'utilisation du shunt dans tous les autres modèles n'avait aucune influence sur la réponse oxydative.

Pärsson et al. confirment l'apparition d'un SIRS secondairement à une réponse métabolique importante de l'hémisphère ipsilatéral lors de l'EC avec clampage carotidien sans shunt (16). Leurs résultats sont également appuyés par une autre publication qui confirme la production d'oxydants au cours d'une ischémie cérébrale / reperfusion (30). En effet, les taux d'antioxydants dans la circulation cérébrale ont diminué pendant la période d'ischémie et sont également diminués de manière significative lors de la reperfusion. Ceci est cohérent avec l'hypothèse que les changements cellulaires au cours de l'ischémie transitoire puis à la reperfusion ont produit des espèces radicalaires consommant des antioxydants dans le plasma.

Une autre recherche, cette fois humaine, portant sur 113 EC montrait que la réponse au stress peropératoire, à savoir l'hypercortisolémie, était directement corrélée avec l'hypoperfusion cérébrale induite par le clampage carotidien (29). En effet, le clampage carotidien a significativement augmenté les niveaux de cortisol peropératoires à la fois dans les groupes AG (anesthésie générale) ($p=0.019$) et ALR (anesthésie locorégionale) ($p=0,006$). À noter que le stress chirurgical peropératoire

était plus élevé sous ALR que sous AG. Ce stress avait été aboli, mais de façon non significative, par la réalisation d'un shunt carotidien. Trois patients avaient présenté un évènement neurologique peropératoire et avaient des valeurs de cortisol post clampage carotidien plus élevées que les patients asymptomatiques. Par conséquent, l'atténuation de la réponse au stress due à l'EC pourrait réduire l'incidence des AVC et il serait intéressant de confirmer ces résultats.

Soong et ses collaborateurs ont mené une analyse de petit effectif (24 patients), ayant pour but de déterminer si une peroxydation lipidique induite par les radicaux libres se produit après clampage carotidien transitoire lors de l'EC. Ils observaient une augmentation significative dans les concentrations de MDA (Malondialdéhyde) et de CD (conjugués diène) 60 secondes après déclampage (MDA = 559 + 64 pmol / ml, CD = 428 + 32 unités / ml), par rapport aux concentrations de base (MDA = 408 + - 34 pmol / ml, $p < 0,01$, CD = 374 + -28 unités / ml, $p < 0,05$), et qui revenaient à la ligne de base à 300 secondes. La confirmation d'une peroxydation lipidique après hypoperfusion cérébrale transitoire lors de l'EC corrobore nos résultats. Cependant, l'origine de cette concentration accrue de MDA était difficile à déterminer et sa signification n'était pas claire, d'autant plus que le seul patient qui a présenté un déficit neurologique postopératoire n'a, paradoxalement, pas présenté d'augmentation de la concentration de MDA (17). Il y avait également une corrélation significative entre le pourcentage d'augmentation de la concentration de MDA et la durée de l'ischémie induite par le clampage ($p = 0,03$), mais non retrouvée dans notre étude. En effet, on observait que la durée de clampage n'influçait pas l'intensité du stress oxydatif généré contrairement à la durée de la chirurgie : les interventions longues > 120 minutes avaient un T2 significativement augmenté par rapport aux interventions plus courtes ($p=0,025$) (**Tableaux 13 et 14**). Marrocco-Trischitta et al (29) corroborent ces résultats avec une durée d'EC influçant le stress oxydatif lorsqu'elle était supérieure ou égale à 120 minutes. L'augmentation du T2 avec la durée de chirurgie longue pourrait être en lien avec une majoration de stress oxydatif secondaire au phénomène d'ischémie-reperfusion prolongé. On s'attendrait donc à un résultat similaire pour le clampage carotidien, non retrouvé en raison d'un probable manque de puissance de notre étude.

Le rôle d'une occlusion carotidienne controlatérale dans l'apparition de complications neurologiques après une EC fait l'objet de débats (31). En effet, il a été suggéré que les patients présentant une occlusion controlatérale pourraient nécessiter plus fréquemment d'un shunt. Cette méta-analyse sur 19 publications montre une fréquence significativement plus élevée de 5,6% par rapport à 2,1% ($p = 0,012$) pour le risque d'AVC périopératoire chez les patients présentant une occlusion carotidienne controlatérale par rapport à ceux n'en présentant pas. Ces résultats sont confirmés dans une autre méta-analyse de 46 travaux regroupant 27 265 patients ayant bénéficié de 28 846 EC (32). Une recherche animale, où trois paramètres du stress oxydatif ont été évalués dans des conditions d'ischémie différentes, a permis de conclure qu'après 60 minutes, la production de radicaux oxydatifs et la concentration d'antioxydants dans le sérum sont augmentées indépendamment d'un shunt ou de la présence d'une occlusion controlatérale (22). Cependant, après 60 minutes d'occlusion des deux artères carotidiennes (pas de shunt, carotide controlatérale bouchée), le stress oxydatif était plus important par rapport au groupe ayant au moins une artère carotide perméable.

Dans notre cohorte, le shunt était décidé par le chirurgien de façon plus ou moins subjective sur la PRC. De nombreuses recherches ont tenté d'évaluer la nécessité d'un shunt carotidien en estimant l'ischémie cérébrale peropératoire. Certains avancent que le shunt de routine n'est plus préconisé, car il ne réduit pas plus les complications neurologiques que le shunt sélectif. Le « shunt de routine », afin de normaliser l'hémodynamique cérébrale pendant le clampage temporaire de l'artère carotide interne, permettrait d'éviter l'hypoperfusion cérébrale de manière sécuritaire et fiable (3). Bennett KM et al. (33) avancent que cette dérivation endoluminale pour la protection cérébrale n'est pas dénuée de risques (dissection distale, embolisation, occlusion aigüe, augmentation de la durée de procédure, difficulté technique de réparation distale) et sans bénéfices cliniques dans 85% des cas, même chez les patients à haut risque d'hypoperfusion cérébrale due à une sténose sévère ou à une occlusion de l'artère carotide controlatérale (26,32,34–36). Plusieurs auteurs recommandent donc un shunt sélectif seulement chez les patients à risques : dès lors que la PRC est basse ($< 50\text{mmHg}$)(37), qu'il y a des altérations oxymétriques cérébrales, des changements anormaux de signaux électroencéphalographiques (5,38), une sténose de la carotide controlatérale (5) ou des modifications de l'état

neurologique survenant chez le patient éveillé (39,40). En effet, une PRC pulsée < 50 mmHg atteint une sensibilité de 89% chez les patients qui développent un changement de signal ischémique à l'EEG après clampage carotidien, avec une valeur prédictive négative de 96% si la PRC est > 50mmHg. Cependant, la valeur prédictive positive d'une PRC < 50mmHg est de seulement 36% (4) rendant la décision de shunt sur la PRC plus ou moins fiable. De plus, la PRC présente comme inconvénient d'être une mesure ponctuelle, et donc représentative de la circulation cérébrale à un instant « T ». Enfin, une revue du groupe Cochrane remise à jour en 2009 a conclu que les données disponibles étaient trop limitées pour soutenir ou réfuter l'utilisation de shunts de routine ou sélectifs durant l'EC et conclut que des essais randomisés à grande échelle sont nécessaires. Elle montre également qu'aucune méthode de surveillance dans le shunt sélectif n'a démontré de supériorité (41).

Dans notre protocole, le monitoring neurologique était réalisé par l'INVOS-4100. Le NIRS est un moyen simple, non invasif, rapide, continu, opérationnel, économique, et qui varie en quelques secondes seulement. Certains travaux confirment l'efficacité du NIRS dans la détection de la chute du débit sanguin cérébral après clampage carotidien (42,43). Entre autres, le NIRS établit une distinction entre le côté chirurgical et le côté controlatéral pendant la chirurgie (44). Cependant, l'espace vasculaire dans le tissu cérébral est normalement réparti par 25% de sang artériel ou capillaire et 75% veineux, ce qui signifie que les différences de SrO_2 pourraient tendre à refléter l'extraction hémisphérique du tissu cérébral plutôt que les perturbations focales dans la microcirculation capillaire (16). En outre, le NIRS a pour inconvénient d'être proportionnel au débit cardiaque de base et donc diminue avec l'âge. Il présente également des aléas de mesures (sinus frontal, atrophie cérébrale) qui peuvent en faire une valeur approximative. Une méta-analyse de 16 études confirme le NIRS comme une technique de surveillance semblant prometteuse chez les patients bénéficiant d'une EC. Pourtant, les preuves permettant de définir des seuils optimaux clairs pour la présence d'ischémie cérébrale péri-opératoire ou l'identification de patients à haut risque de syndrome d'hypo-perfusion cérébrale sont limitées (43,45). Toutefois, la surveillance cérébrale via le NIRS peut aider de manière indépendante à réduire l'utilisation d'un shunt de routine non nécessaire (44,45). En effet, le NIRS permet de montrer des changements statistiquement significatifs de

SrO₂ à la suite du clampage de l'artère carotide interne (42). Cette technique a une valeur prédictive négative élevée, mais la valeur prédictive positive est faible (46).

Il est bien établi que les radicaux libres dérivés de l'oxygène sont impliqués dans la genèse de nombreux états pathologiques. Les espèces radicalaires générées au cours de l'ischémie / reperfusion peuvent léser le tissu cérébral, entraînant des dommages tissulaires si les défenses antioxydantes sont dépassées. Une surproduction d'ERO peut ainsi induire des complications délétères et imprévisibles (47) ce qui n'était pas retrouvé dans notre analyse. En effet, il n'y a pas eu de complications postopératoires hormis quelques reprises pour hématome cervical. Cela peut être expliqué par le faible nombre de sujets de la cohorte.

Un des points forts de l'étude est que la durée moyenne de clampage dans notre population est de 44,5 +- 16 minutes, correspondant à celle retrouvée dans la littérature (30 à 40 minutes) (44). De même, la durée moyenne de chirurgie retrouvée correspond à celle de la littérature (3).

Une des limites que l'on peut reprocher à ce travail, est que tous les patients étaient induits et entretenus au Propofol, ce qui a pu interférer avec les mesures de stress oxydatif obtenues. En effet, le Propofol est un phénol antioxydant puissant pouvant atténuer les lésions cérébrales. Ce résultat confirme celui de Kalimeris K et al. montrant que le Propofol semble améliorer les performances cognitives *versus* le Sévoflurane après EC (48). Cette amélioration a été associée à une baisse du taux de lésions cérébrales ischémiques et semblait être due à son effet antioxydant dans la circulation cérébrale.

Le recrutement spécifique des patients, bénéficiant de cette chirurgie par EC, pourrait constituer un biais de sélection. En effet, on peut considérer ces patients comme porteurs de nombreux FDRCV, car ayant constitué des lésions d'athéroscléroses. Le niveau de stress oxydatif initial serait à priori déjà très élevé par rapport à la population générale et pourrait donc imputer sur les résultats PATROL.

Réaliser un dosage des protéines sériques excrétées dans les lésions cérébrales (protéine S-100, Neurone Spécifique Enolase (NSE) et l'interleukine-6 (IL-

6)) et semblant jouer un rôle dans la souffrance cérébrale, aurait pu être intéressant (49).

Le design de l'étude constitue une de ses limites majeures : observationnelle monocentrique, et de faible effectif. L'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires avant le lancement du projet est responsable de son manque de puissance. En outre, le nombre réduit de patients du groupe shunt (5 patients (9%)) diminue la sensibilité de nos analyses par comparaison.

La preuve directe d'une lésion tissulaire à médiation oxydante serait la méthode idéale pour démontrer ce phénomène, mais dans l'EC le tissu cérébral n'est pas disponible pour l'analyse. Il existe cependant différentes méthodes de mesure de la production de radicaux libres et de la capacité antioxydante totale. Nous utilisons le test PATROL pour examiner les changements dans la concentration de la CAT indirecte, technique qui a l'avantage d'être particulièrement sensible. Évaluer facilement, à un moindre coût et de façon reproductible le stress oxydatif généré lors de l'EC peut-être particulièrement important pour prévenir les complications post-opératoires, non négligeables et pour lesquelles des mesures préventives pourraient être mises en place en amont. Cependant, il est important de bien souligner qu'il existe une variabilité interindividuelle dans le degré de stress oxydatif, avec une mesure initiale pouvant grandement varier devant une grande diversité de phénotype métabolique (18).

L'endothélium est d'une importance majeure dans le maintien de l'homéostasie vasculaire alors que le stress oxydatif joue un rôle central dans la progression de la dysfonction endothéliale. Le stress oxydatif représente donc une cible importante de nombreuses thérapeutiques antioxydantes, permettant la restauration de la fonction endothéliale en exerçant des actions anti-inflammatoires et anti-thrombotiques dans le même temps, incluant les antidiabétiques (Metformine, autres ADO), les statines, les fibrates, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA II, Aliskiren), les anti-aldostérone, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les hypouricémiants (Allupurinol), les polyphénols, le folates, les acides foliques, les vitamines C,E, et oligo-éléments Zinc, Se et autres antioxydants (3). Tousoulis D et al. (50) montrent que les traitements antioxydants jouent un rôle dans les maladies cardio-vasculaires avec de

nombreuses cibles et mécanismes d'action, allant de l'effet antioxydant et anti-inflammatoire à la modulation de la réponse adrénergique du système nerveux autonome et à la fonction endothéliale. De plus, il a été suggéré dans un modèle animal que la production des radicaux libres suite à une hypoperfusion cérébrale transitoire provoquait un œdème cérébral qui était réduit en prétraitant les animaux avec des antioxydants afin de prévenir ces lésions de reperfusion (51). Alors que plusieurs travaux, visant à renforcer la défense antioxydante lors de maladies ou de carences, ont montré que l'utilisation de vitamines avait un effet positif ; d'autres auteurs ont rapporté un manque de bénéfice en utilisant la vitamine C, la vitamine E, et des combinaisons de ces agents (52). Néanmoins, l'impact de leurs résultats n'a pas encore été clairement démontré et d'autres essais sont nécessaires pour établir leur utilité en pratique (4).

Ce travail est cliniquement pertinent à des fins préventives, car l'EC apparaît clairement comme le gold standard chirurgical pour les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique avec une supériorité certaine sur les techniques d'angioplastie transluminale carotidienne (53,54), et ce malgré que l'endoprothèse d'angioplastie carotidienne apparaisse comme une méthode à priori moins invasive limitant les traumatismes chirurgicaux (29). En effet, évaluer l'intensité de la réponse au stress périopératoire générée par l'EC n'a jamais pu être réalisé de façon exacte auparavant.

Il faut donc bien considérer cette étude comme un travail préliminaire réalisée sur une petite cohorte de patients. Il serait souhaitable de corroborer ces résultats prometteurs par une analyse de grande échelle multicentrique afin de mieux définir les facteurs de risques démographiques et peropératoires influençant le stress oxydatif lors de l'EC, et de confirmer son implication dans les complications post-opératoires immédiates et tardives. Enfin, nos résultats ouvrent de nouvelles perspectives en matière de thérapies préventives du stress oxydatif lors de l'EC dès que les catégories de patients les plus à même de bénéficier de l'introduction de ces traitements antioxydants spécifiques seront bien ciblés.

V. CONCLUSION

Notre étude confirme l'apparition d'un stress oxydatif précoce dès 30 minutes après clampage carotidien via la méthode PATROL[®], pouvant correspondre à de probables lésions de souffrance cérébrale. Ce stress oxydatif est cependant rapidement réversible après déclampage carotidien avec un retour au seuil de base. Ce travail est cliniquement pertinent, car l'atténuation du stress oxydatif lors de l'EC pourrait avoir des conséquences bénéfiques non négligeables en termes de morbi-mortalité (diminution de l'incidence des évènements ischémiques cérébraux et autres complications). Elle souligne l'importance de poursuivre la recherche visant à neutraliser ce stress oxydatif lors de cette chirurgie en particulier et d'étayer ses implications thérapeutiques. D'autres recherches à plus grande échelle sont cependant nécessaires afin de confirmer nos résultats et de cibler les catégories de patients les plus à même de bénéficier de l'introduction de traitements antioxydants spécifiques de manière préventive.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, *et al.* L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;84-94.
2. Liapis CD, Bell SPRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes JF, *et al.* ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:1-19.
3. Bellosta R, Luzzani L, Carugati C, Talarico M, Sarcina A. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:482-7.
4. Harada RN, Comerota AJ, Good GM, Hashemi HA, Hulihan JF. Stump pressure, electroencephalographic changes, and the contralateral carotid artery: Another look at selective shunting. *Am J Surg.* 1995;170:148-53.
5. Tan T-W, Garcia-Toca M, Marcaccio Jr EJ, Carney Jr WI, Machan JT, Slaiby JM. Predictors of shunt during carotid endarterectomy with routine electroencephalography monitoring. *J Vasc Surg.* 2009;49:1374-8.
6. Lhommeau I, Douillard S, Foursac A, Aillet L, Bigot E, Patrice T. Influence of Animal Species on Secondary Oxidant Activation in Serum Exposed to Singlet Oxygen. *ILAR J.* 2012;53:E31-42.
7. Harrison DG. Basic science: Pathophysiology: oxidative stress. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:601-3.
8. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res.* 2004;61:461-70.
9. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol.* 2015;71:40-56.
10. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Perspect.* 1994;102:5-12.
11. Hong JM, Bang OY, Chung C-S, Joo IS, Gwag BJ, Ovbiagele B. Influence of Recanalization on Uric Acid Patterns in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:431-9.
12. Douillard S, Lhommeau I, Foursac A, Aillet L, Bigot E, Patrice T. Biophysical

parameters influencing secondary oxidants activation in human serum exposed to singlet oxygen. *J Photochem Photobiol B*. 2011;102:224-31.

13. Bigot E, Bataille R, Patrice T. Increased singlet oxygen-induced secondary ROS production in the serum of cancer patients. *J Photochem Photobiol B*. 2012;107:14-9.
14. Kanofsky JR. Singlet oxygen production by biological systems. *Chem Biol Interact*. 1989;70:1-28.
15. Dufour YS, Landick R, Donohue TJ. Organization and Evolution of the Biological Response to Singlet Oxygen Stress. *J Mol Biol*. 2008;383:713-30.
16. Pärsson HN, Lord RSA, Scott K, Zemack G. Maintaining Carotid Flow by Shunting During Carotid Endarterectomy Diminishes the Inflammatory Response Mediating Ischaemic Brain Injury. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19:124-30.
17. Soong CV, Young IS, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros D'Sa AAB. The generation of byproducts of lipid peroxidation following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;12:455-8.
18. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative Stress and Human Hypertension: Vascular Mechanisms, Biomarkers, and Novel Therapies. *Can J Cardiol*. 2015;31:631-41.
19. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension Clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31:S170-80.
20. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 2010;459:923-39.
21. Santilli F, D'Ardes D, Davì G. Oxidative stress in chronic vascular disease: From prediction to prevention. *Vascul Pharmacol*. 2015;74:23-37.
22. Papapetrou A, Moris D, Patelis N, Kouvelos GN, Bakogiannis C, Klonaris C, et al. Oxidative Stress and Total Antioxidant Status During Internal Carotid Artery Clamping with or without Shunting: An Experimental Pilot Study. *Med Sci Monit Basic Res*. 2015;21:200-5.
23. Olivier D, Douillard S, Lhommeau I, Bigot E, Patrice T. Secondary oxidants in human serum exposed to singlet oxygen: the influence of hemolysis. *Photochem Photobiol Sci*. 2009;8:1476-86.
24. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol WJG*.

2009;15:4137-42.

25. Oyagbemi AA, Azeez OI, Saba AB. Interactions between reactive oxygen species and cancer: the roles of natural dietary antioxidants and their molecular mechanisms of action. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2009;10:535-44.
26. LeSar CJ, Sprouse LR, Harris WB. Permissive Hypertension during Awake Eversion Carotid Endarterectomy: A Physiologic Approach for Cerebral Protection. *J Am Coll Surg*. 2014;218:760-6.
27. PAC - Précis d'anesthésie cardiaque [Internet]. Disponible sur: <http://www.pac4.ch/chapitre19/Ag.html>
28. PAC - Précis d'anesthésie cardiaque [Internet]. Disponible sur: <http://www.pac4.ch/Chapitre6/Mesurdeloxytissul.html>
29. Marrocco-Trischitta MM, Tiezzi A, Svampa MG, Bandiera G, Camilli S, Stillo F, et al. Perioperative stress response to carotid endarterectomy: The impact of anesthetic modality. *J Vasc Surg*. 2004;39:1295-304.
30. Bacon PJ, Love SA, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, Menon DK. Plasma Antioxidant Consumption Associated With Ischemia/Reperfusion During Carotid Endarterectomy. *Stroke*. 1996;27:1808-11.
31. Maatz W, Köhler J, Botsios S, John V, Walterbusch G. Risk of Stroke for Carotid Endarterectomy Patients with Contralateral Carotid Occlusion. *Ann Vasc Surg*. 2008;22:45-51.
32. Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras GS, Georgiadis GS, Antoniou SA, Murray D, et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2013;57:1134-45.
33. Bennett KM, Scarborough JE, Cox MW, Shortell CK. The impact of intraoperative shunting on early neurologic outcomes after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2015;61:96-102.
34. Obratsov MY, Kuzkov VV, Lenkin PI, Klyagin AA, Ivashchenko OY, Sokolova MM, et al. [MONITORING OF CEREBRAL OXYGENATION AND COGNITIVE FUNCTION IN CAROTID ENDARTERECTOMY: THE ROLE OF TRANSIENT BYPASS OF CAROTID ARTERY]. *Anesteziol Reanimatol*. 2015;60:43-8.
35. Florea A, Vlymen J van, Ali S, Day AG, Parlow J. Preoperative beta blocker use associated with cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Can J Anesth Can Anesth*. 2014;61:819-25.

36. Bydon A, Thomas AJ, Seyfried D, Malik G. Carotid endarterectomy in patients with contralateral internal carotid artery occlusion without intraoperative shunting. *Surg Neurol.* 2002;57:325-30.
37. AbuRahma AF, Mousa AY, Stone PA, Hass SM, Dean LS, Keiffer T. Correlation of intraoperative collateral perfusion pressure during carotid endarterectomy and status of the contralateral carotid artery and collateral cerebral blood flow. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:830-6.
38. Schneider JR, Droste JS, Schindler N, Golan JF, Bernstein LP, Rosenberg RS. Carotid endarterectomy with routine electroencephalography and selective shunting: Influence of contralateral internal carotid artery occlusion and utility in prevention of perioperative strokes. *J Vasc Surg.* 2002;35:1114-22.
39. Ferguson GG. Carotid endarterectomy. To shunt or not to shunt? *Arch Neurol.* 1986;43:615-7.
40. Gumerlock MK, Neuwelt EA. Carotid endarterectomy: to shunt or not to shunt. *Stroke.* 1988;19:1485-90.
41. Chongruksut W, Vaniyapong T, Rerkasem K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 6.
42. Cuadra SA, Zwerling JS, Feuerman M, Gasparis AP, Hines GL. Cerebral Oximetry Monitoring During Carotid Endarterectomy: Effect of Carotid Clamping and Shunting. *Vasc Endovascular Surg.* 2003;37:407-13.
43. Pennekamp CWA, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The Value of Near-Infrared Spectroscopy Measured Cerebral Oximetry During Carotid Endarterectomy in Perioperative Stroke Prevention. A Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38:539-45.
44. Perez W, Dukatz C, El-Dalati S, Duncan J, Abdel-Rasoul M, Springer A, et al. Cerebral oxygenation and processed EEG response to clamping and shunting during carotid endarterectomy under general anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2015;29:713-20.
45. Pennekamp CWA, Immink RV, den Ruijter HM, Kappelle LJ, Bots ML, Buhre WF, et al. Near-infrared Spectroscopy to Indicate Selective Shunt Use During Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46:397-403.
46. Stilo F, Spinelli F, Martelli E, Pipitò N, Barillà D, De Caridi G, et al. The sensibility

and specificity of cerebral oximetry, measured by INVOS - 4100, in patients undergoing carotid endarterectomy compared with awake testing. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:1126-35.

47. Zuo L, Zhou T, Pannell BK, Ziegler AC, Best TM. Biological and physiological role of reactive oxygen species – the good, the bad and the ugly. *Acta Physiol.* 2015;214:329-48.

48. Kalimeris K, Kouni S, Kostopanagiotou G, Nomikos T, Fragopoulou E, Kakisis J, et al. Cognitive Function and Oxidative Stress After Carotid Endarterectomy: Comparison of Propofol to Sevoflurane Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1246-52.

49. Palombo D, Lucertini G, Mambrini S, Zettin M. Subtle Cerebral Damage after Shunting vs Non Shunting during Carotid Endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:546-51.

50. Tousoulis D, Psaltopoulou T, Androulakis E, Papageorgiou N, Papaioannou S, Oikonomou E, et al. Oxidative Stress and Early Atherosclerosis: Novel Antioxidant Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014;29:75-88.

51. Patt A, Harken AH, Burton LK, Rodell TC, Piermattei D, Schorr WJ, et al. Xanthine oxidase-derived hydrogen peroxide contributes to ischemia reperfusion-induced edema in gerbil brains. *J Clin Invest.* 1988;81:1556-62.

52. Czernichow S, Vergnaud A-C, Galan P, Arnaud J, Favier A, Faure H, et al. Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults—. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:329-35.

53. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet.* 2006;368:1239-47.

54. Mas J-L, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin J-P, et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 2006;355:1660-71.

VII. ANNEXES

Figure 1. Polygone de Willis, système de suppléance vasculaire.

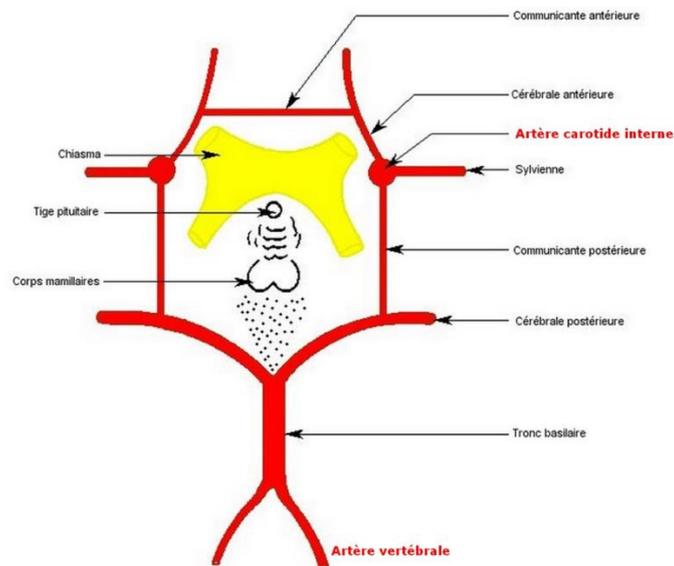
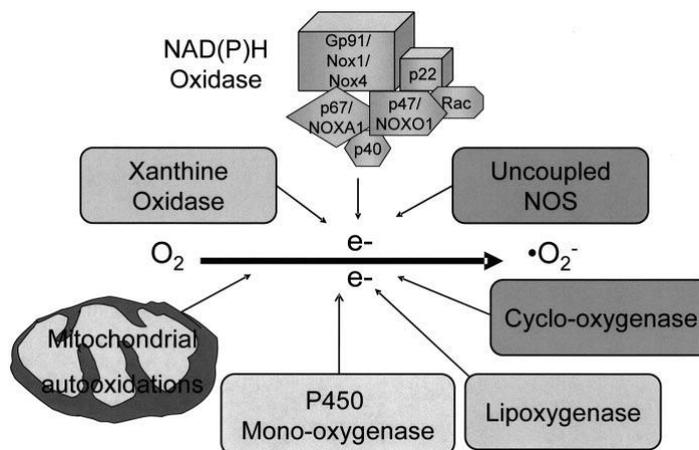
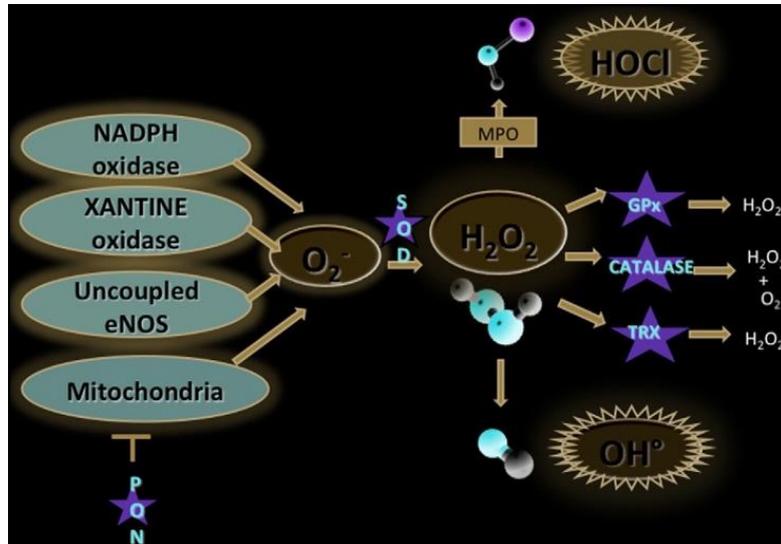


Figure 2. Générations des ERO.



Générations des ERO via la NADPH oxydase, la xanthine oxydase (XO), et les enzymes mitochondriales. Le dysfonctionnement de la NO synthase endothéliale (eNOS) entraîne la diminution de l'oxyde nitrique NO et majore la formation de l'anion superoxyde (O_2^-).

Figure 3. Mécanismes de défense contre les ERO.



La formation de l'anion superoxyde (O_2^-) dans la paroi vasculaire à partir du dioxyde (O_2) sous l'action d'enzymes est le point de départ. Cet anion est ensuite transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la voie des superoxydes dismutases (SOD). H_2O_2 peut alors être converti spontanément en radical hydroxyle, ou en eau (H_2O) et O_2 via la voie des glutathions peroxydases (GPx), des catalases, ou des thioredoxines peroxydases (Trx). La Myeloperoxydase (MPO), peut aussi utiliser le H_2O_2 pour former le HOCl (acide hypochloride). La Paraonase (PON) peut limiter la formation d' O_2^- par la mitochondrie.

Figure 4. Détail de la méthode par NIRS.

Les deux diodes de chaque capteur sont écartées de 3 cm environ ; chaque capteur est placé sur l'angle fronto-temporal sus-orbitaire, de chaque côté du crâne. La longueur d'onde laser émise (770 – 910 nm) pénètre la boîte crânienne et se trouve dispersée par la substance cérébrale où une partie spécifique du spectre est absorbée par l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) et une autre par l'hémoglobine réduite. Le pic d'absorption de l'Hb oxygénée est à 929 nm et celui de l'Hb désoxygénée à 758 nm. La quantité de lumière réfléchie et le spectre d'absorption permettent ainsi de calculer la teneur en oxygène de la zone cérébrale explorée. Comme sa lecture n'est pas basée sur la pulsatilité vasculaire, la spectroscopie infrarouge peut surveiller l'oxygénation cérébrale après clampage carotidien. Cependant, une ischémie cérébrale survenant dans une autre région que celle examinée échappe à la surveillance. La technique permet de différencier l'état des deux hémisphères. La valeur normale à l'état éveillé oscille entre 60 et 75% ; elle diminue à 67% à partir de 60 ans. Bien que la variation de cette valeur soit plus significative que sa valeur absolue, une SrO_2 inférieure à 50% est clairement anormale. Il existe souvent une légère asymétrie entre les deux hémisphères, mais l'apparition d'une nouvelle asymétrie de $> 10\%$ est suspecte d'être pathologique. La question majeure est celle de la définition d'un seuil en dessous duquel une intervention thérapeutique se justifie parce que des déficits neurologiques sont probables. En chirurgie carotidienne, une baisse de 20% a une valeur prédictive positive de 37% et une valeur prédictive négative de 98% pour la présence de déficits neurologiques postopératoires. Une baisse à des valeurs de 30-40% signe une souffrance grave, mais est encore compatible avec une récupération neurologique. Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut suggérer les repères suivants :

- Baisse de 5-15% : normal lors de clampage carotidien ;
- Baisse de $< 20\%$: faible probabilité de souffrance neurologique ;
- Baisse de $> 20\%$: seuil d'alerte ;
- $SrO_2 = 40\%$: limite de récupération neurologique certaine ;
- $SrO_2 \leq 30\%$: seuil de probabilité de déficits neurologiques postopératoires.

En cours d'intervention, on cherche donc à maintenir la SrO_2 entre 65% et 75%, et/ou à éviter une chute de plus de 20%. Le maintien rigoureux de la perfusion cérébrale en suivant l'évolution de la SrO_2 tend à diminuer l'incidence des AVC, des troubles neuro-cognitifs et des insuffisances multi-organiques postopératoires ; de plus, la durée d'hospitalisation est liée à l'importance de la désaturation cérébrale peropératoire (OR = 2.71)

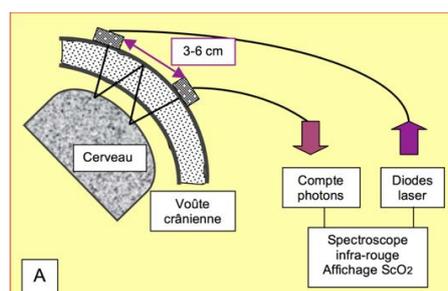


Figure 6. Mécanisme d'action des thérapeutiques antioxydantes.

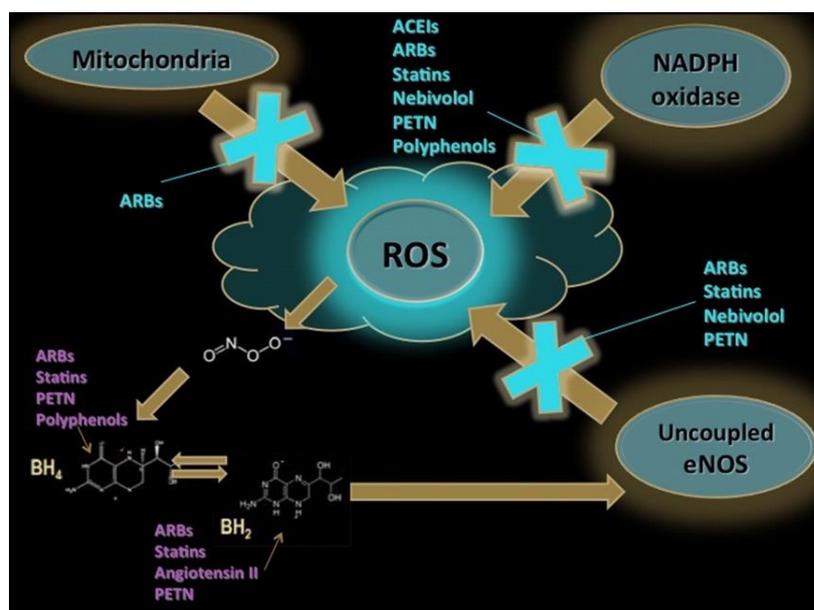


Tableau 3. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de l'âge des patients en années.

Temps	Age (an)	n	PATROL	p
T0	< 66	12	173 [108 – 214]	0,298
	66-70	16	135 [112 – 148]	
	71-75	11	94 [65 – 182]	
	76-80	7	145 [49 – 187]	
	> 80	10	122 [90 – 146]	
T1	< 66	11	178 [173 – 235]	0,661
	66-70	16	179 [126 – 268]	
	71-75	11	178 [123 – 269]	
	76-80	7	136 [96 - 195]	
	> 80	10	175 [147 – 224]	
T2	< 66	7	120 [64 – 160]	0,355
	66-70	8	98 [80 – 145]	
	71-75	7	145 [135 – 217]	
	76-80	3	57 [36 – 182]	
	> 80	4	99 [70 - 143]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Tableau 4. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction du sexe des patients.

Temps	Sexe	n	PATROL	p
T0	F	14	164 [108 – 194]	0,215
	M	42	126 [93 – 169]	
T1	F	13	179 [135 – 220]	0,976
	M	42	176 [134 – 222]	
T2	F	8	90 [58 – 146]	0,251
	M	21	132 [91 - 162]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Tableau 5. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la présence ou non d'un HTA chez les patients.

Temps	HTA	n	PATROL	p
T0	0	10	106 [85 - 159]	0,363
	+	46	135 [102 - 179]	
T1	0	10	190 [166 – 225]	0,401
	+	45	174 [129 – 223]	
T2	0	7	102 [94 – 135]	0,558
	+	22	126 [62 – 171]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Tableau 6. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la présence ou non d'une dyslipidémie chez les patients.

Temps	Dyslipidémie	n	PATROL	p
T0	0	11	121 [77 – 167]	0,477
	+	45	139 [98 – 180]	
T1	0	11	196 [165 – 276]	0,083
	+	44	175 [128 – 210]	
T2	0	7	102 [78 – 157]	0,858
	+	22	119 [62 - 166]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Tableau 7. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la présence ou non d'un diabète chez les patients.

Temps	Diabète	n	PATROL	p
T0	0	44	141 [94 – 180]	0,333
	+	12	118 [90 – 158]	
T1	0	44	178 [128 – 211]	0,659
	+	11	178 [159 – 267]	
T2	0	24	110 [65 – 159]	0,751
	+	5	120 [86 - 160]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Tableau 9. Patrol obtenus aux temps T0, T1 et T2 en fonction de la présence ou non d'un tabagisme chez les patients.

Temps	Tabagisme	n	PATROL	p
T0	0	27	127 [88 – 167]	0,507
	+	29	145 [98 – 182]	
T1	0	26	179 [133 – 267]	0,933
	+	29	177 [135 – 211]	
T2	0	13	137 [90 – 175]	0,211
	1	16	107 [55 - 143]	

Patrol exprimé en UA et médiane [25^e-75^e percentiles], n nombre de mesures, p obtenu après ANOVA à une voie pour mesures répétées.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET