

Facteurs associés à la vulnérabilité de la plaque athéroscléreuse carotide

Analyse transversale de l'étude HIRISC

Journée des nouveautés de la recherche clinique
14 Janvier 2011



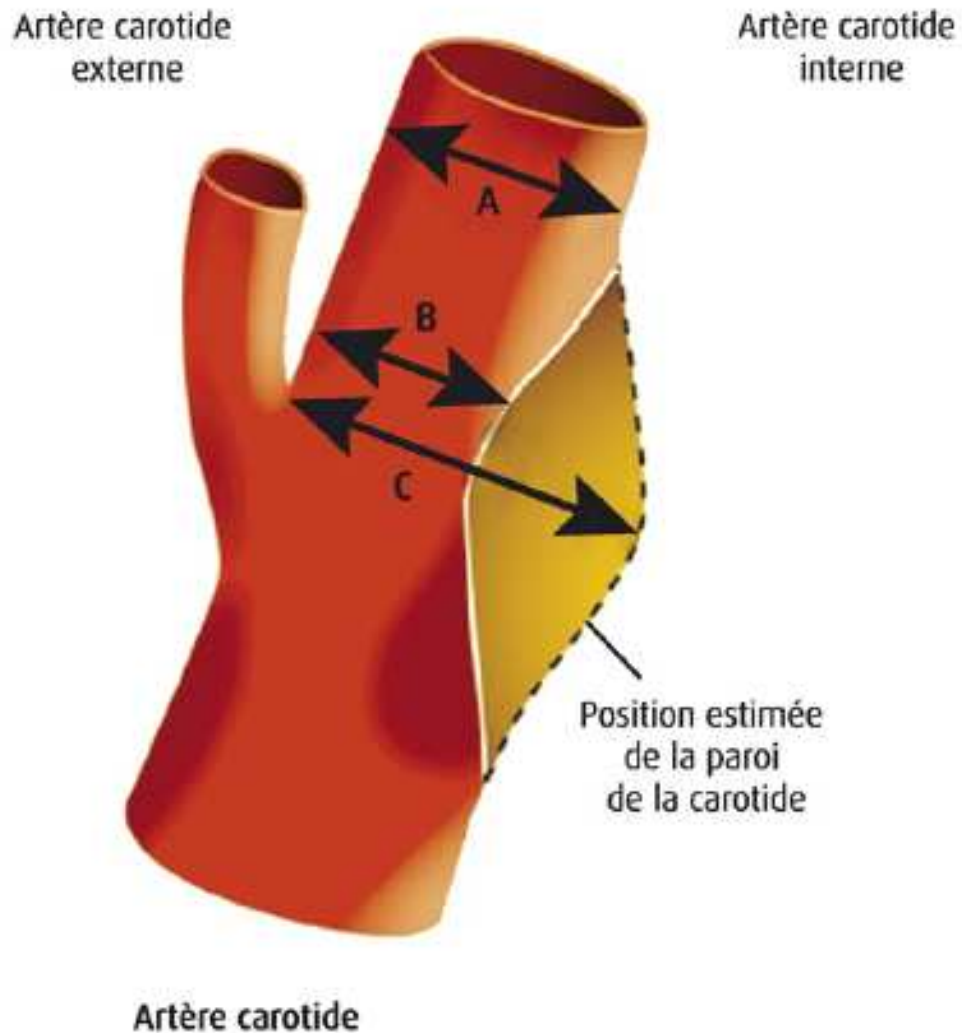
Guillaume Turc,¹

C. Oppenheim,¹ O. Naggara,¹ J.C. Lacour,²
S. Crozier,³ E. Guegan-Massardier,⁴
H. Henon,⁵ J.P. Neau,⁶ C. Arquizan,⁷
J.L. Mas,¹ E. Touzé,¹
pour les investigateurs de l'étude HIRISC.

1, Hôpital Sainte Anne, Paris; 2, Nancy; 3, Pitié-Salpêtrière; 4, Rouen; 5, Lille; 6, Poitiers; 7, Montpellier



2 méthodes de mesure du degré de sténose carotide : NASCET et ECST



NASCET	ECST
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97



Introduction

- ❑ Sténoses carotides symptomatiques < 70%
- ❑ Sténoses asymptomatiques
 - ➡ Intérêt d'identifier des sous-groupes de patients à haut risque

- ❑ Facteurs traditionnels de risque : insuffisants
- ❑ **Composition de la plaque d'athérosclérose ?**

- ❑ IRM haute résolution de l'artère carotide interne
- ❑ 2 études pronostiques, prospectives :
 - ✓ Sténoses asymptomatiques¹ :
 - **Hémorragie intra-plaque (HIP)** : HR=5,2 (1,6 - 17,3)
 - **Chape fibreuse fine ou rompue** : HR=17,0 (2,2 - 132,0)
 - ✓ Sténoses symptomatiques² : HIP : HR=9.8 (1.3 - 75.1)



¹Takaya, Stroke 2006 ; ²Altaf, J Vasc Surg 2008

Mais...

- ❑ Ces analyses sont univariées
- ❑ Les composants de la plaque ont-ils une valeur pronostique indépendante ?
 - ✓ Pertinence clinique ?
- ❑ Ajustement : oui, mais sur quels facteurs ?
- ❑ ... Les relations entre composants de la plaque et facteurs traditionnels de risque d'IC/AIT sont mal connues



HIRISC

(High Resolution MRI in atherosclerotic Stenosis of the Carotid artery)

- ❑ Etude prospective, 8 centres
- ❑ Valeur pronostique des marqueurs IRM de vulnérabilité de la plaque ?

- ❑ Critères d'inclusion :
 - ✓ Symptomatiques < 1 an : $\geq 50\%$ ECST et < 70% NASCET
 - ✓ Asymptomatiques : $\geq 50\%$ NASCET



Données recueillies

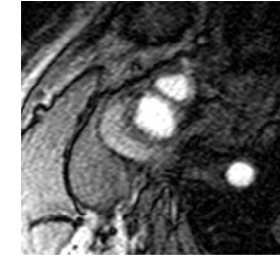
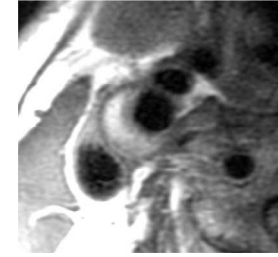
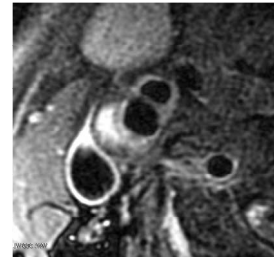
□ Prospectivement :

- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ HTA
- ✓ Diabète
- ✓ Tabagisme
- ✓ Statines
- ✓ Poids et taille
- ✓ Délai événement qualifiant-IRM chez les symptomatiques
- ✓ Degré de sténose NASCET et ECST



IRM haute résolution de l'artère carotide interne

- ❑ IRM 1,5 T
- ❑ 4 séquences DP
- ❑ 2 lecteurs, formulaire standardisé



DP

T2

T1

TOF

- ❑ Evaluation qualitative :
 - ✓ Hémorragie intra-plaque
 - ✓ Chape fibreuse
 - ✓ Cœur lipidique
 - ✓ Calcifications
- ❑ Evaluation quantitative :
 - ✓ Diamètre et surface vaisseau, lumière et plaque
 - ✓ Epaisseur maximale de plaque
 - ✓ Surface hémorragie intra-plaque
 - ✓ Surface cœur lipidique

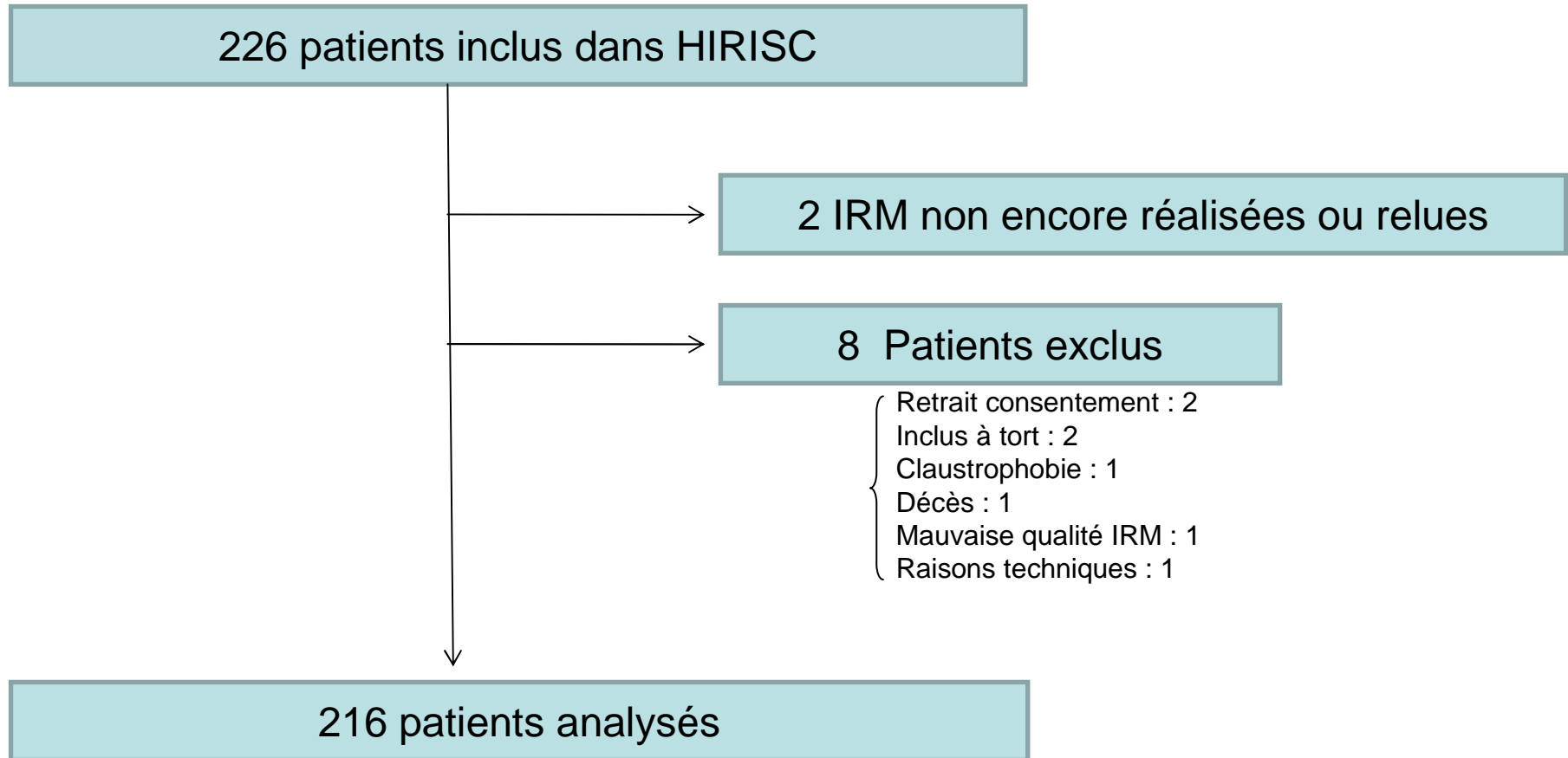


Analyse statistique

- ❑ Variables quantitatives : classes
 - ✓ Bornes degré de sténose : médiane dans HIRISC :
 - Symptomatiques : 35% NASCET et 60% ECST
 - Asymptomatiques : 55% NASCET et 70% ECST
- ❑ Analyses séparées symptomatiques et asymptomatiques
- ❑ Analyses univariées, puis multivariées (régressions logistiques)



Diagramme de flux



Caractéristiques de la population

n=216

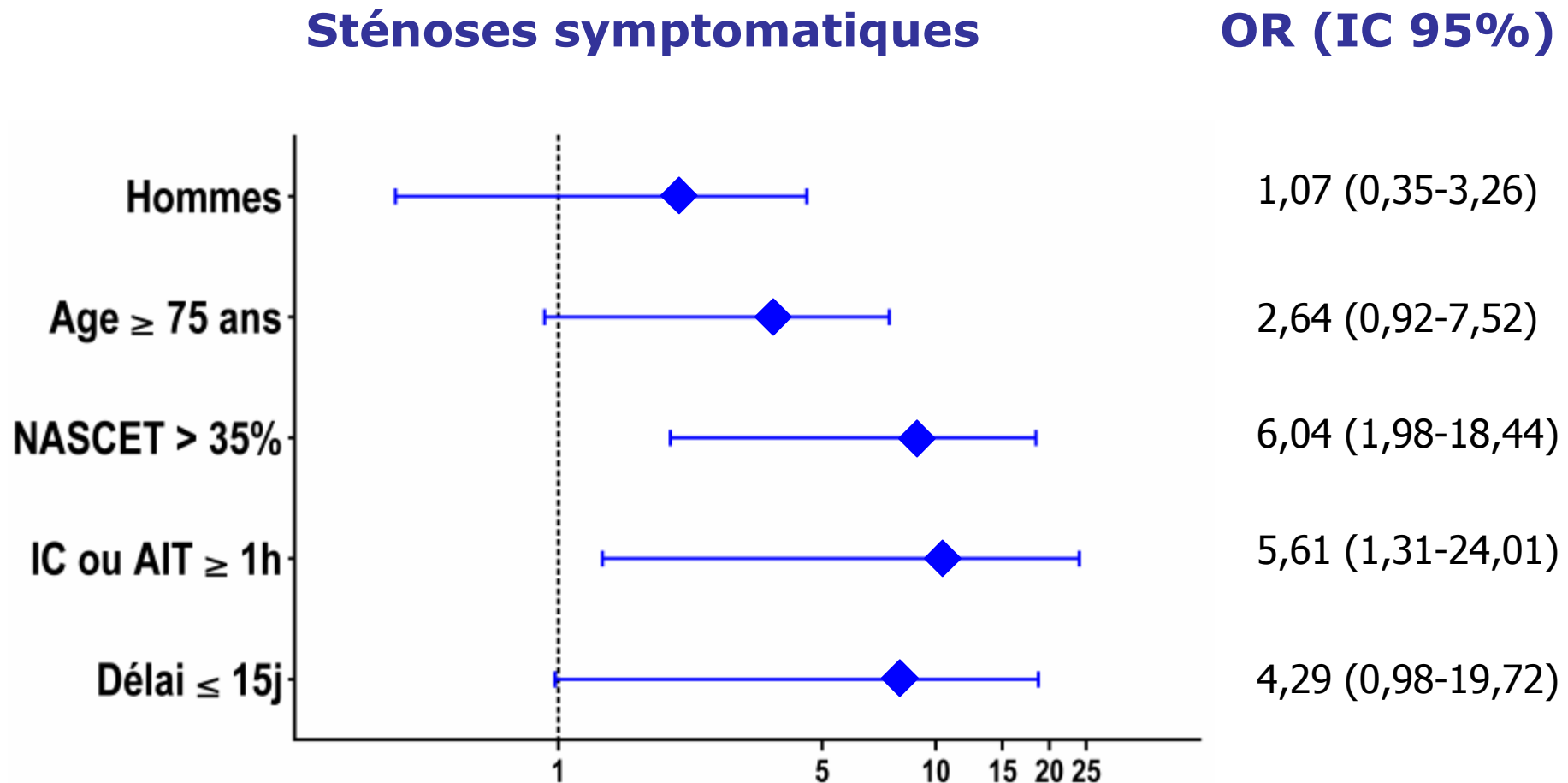
Tableau 4 : Description de la population

	Sténoses symptomatiques (n= 103)	Sténoses asymptomatiques (n=113)	p
Hommes, n (%)	81 (79)	83 (73)	0,37
Age, moyenne ±E.T.	69,1 ± 10,4	70,9 ± 10,7	0,22
Hypertension artérielle, n (%)	65 (63)	89 (79)	0,008
Diabète, n (%)	19 (18)	31 (28)	0,11
Tabagisme actuel, n (%)	24 (23)	12 (11)	0,01
Traitement par statines, n (%)	80 (78)	97 (87)	0,06
Indice de masse corporelle, n (%)			0,92
≥ 30 kg/m ²	13 (13)	13 (13)	
25- 30	48 (48)	47 (46)	
< 25	39 (39)	43 (42)	
Coronaropathie, n (%)	17 (16)	39 (34)	0,003
Artériopathie des membres inférieurs, n (%)	8 (8)	27 (24)	0,001
Sténose carotide controlatérale, n (%)	50 (48)	54 (49)	0,94
Antécédent d'intervention vasculaire, n (%)	17 (16)	51 (45)	<0,0001
Degré de sténose			
NASCET, moyenne ±E.T.	36,4 ± 16,2	57,8 ± 10,9	<0,0001
ECST, moyenne ±E.T.	59,8 ± 11,0	72,5 ± 9,6	<0,0001
Délai événement qualifiant-IRM (j), médiane (IQR)	66 (28-142)	-	-

E.T. = écart-type ; IQR = écart inter-quartile



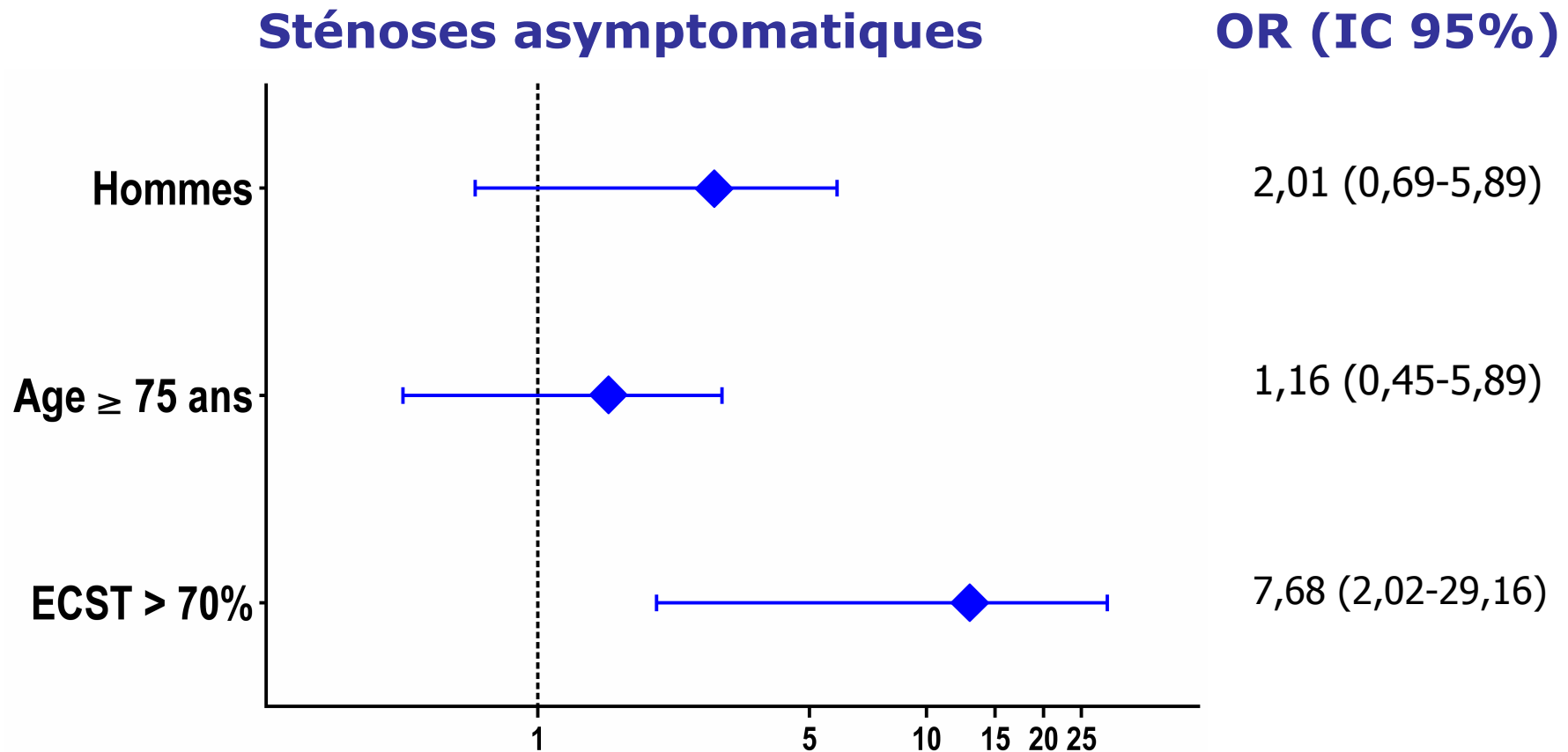
Facteurs associés à l'hémorragie intra-plaque (analyses multivariées)



Modèle alternatif, avec ECST $>$ 60% : OR ajusté 4,7 (1,7-13,1)



Facteurs associés à l'hémorragie intra-plaque (analyses multivariées)



Modèle alternatif, avec NASCET > 55% : OR ajusté 1,6 (0,6-4,2)



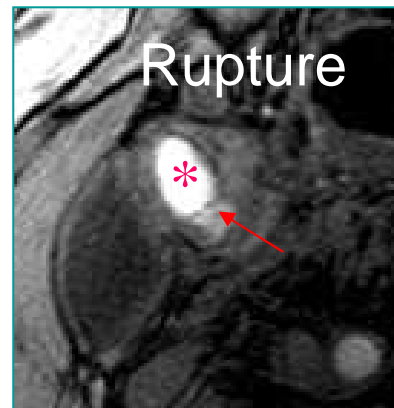
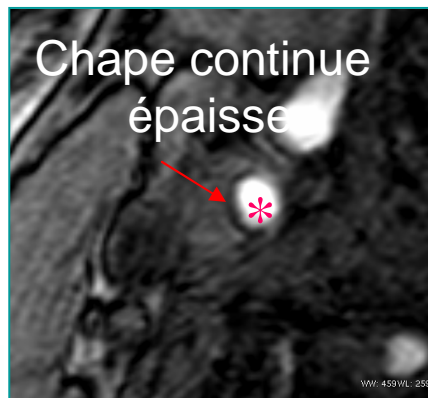
Facteurs associés à la rupture de la chape fibreuse (analyses multivariées)

Sténoses symptomatiques (n = 102)

Sténoses asymptomatiques (n = 112)

	OR (IC 95%)
Hommes	1,07 (0,35-3,26)
Age ≥ 75 ans	2,79 (1,05-7,38)
NASCET > 35%	3,29 (1,21-8,98)

	OR (IC 95%)
Hommes	0,95 (0,31-2,89)
Age ≥ 75 ans	2,39 (0,94-6,10)
NASCET > 55%	0,74 (0,27-2,00)
Diabète	0,44 (0,13-1,43)
HTA	3,01 (0,78-11,96)
Coronaropathie ou AOMI	2,76 (1,07-7,08)



Cœur lipidique, calcifications

□ Volumineux cœur lipidique :

✓ Pas d'association observée

□ Calcifications :

Sténoses symptomatiques (n = 103)

Sténoses asymptomatiques (n = 113)

	OR (IC 95%)
Hommes	1,77 (0,65-4,80)
Age ≥ 75 ans	2,26 (0,84-6,08)
NASCET > 35%	1,71 (0,74-3,96)

	OR (IC 95%)
Hommes	0,71 (0,24-2,06)
Age ≥ 75 ans	2,43 (0,85-6,96)
NASCET > 55%	0,69 (0,26-1,81)
Sténose carotide controlatérale	2,10 (0,83-5,29)
Coronaropathie ou AOMI	3,08 (1,16-8,18)



Conclusions

- ❑ **Sténoses symptomatiques** : association indépendante entre facteurs reconnus de risque d'IC/AIT et :
 - ✓ hémorragie intra-plaque (âge, sévérité de la sténose et de l'événement qualifiant, délai depuis celui-ci)
 - ✓ Rupture de chape (âge, degré de sténose)

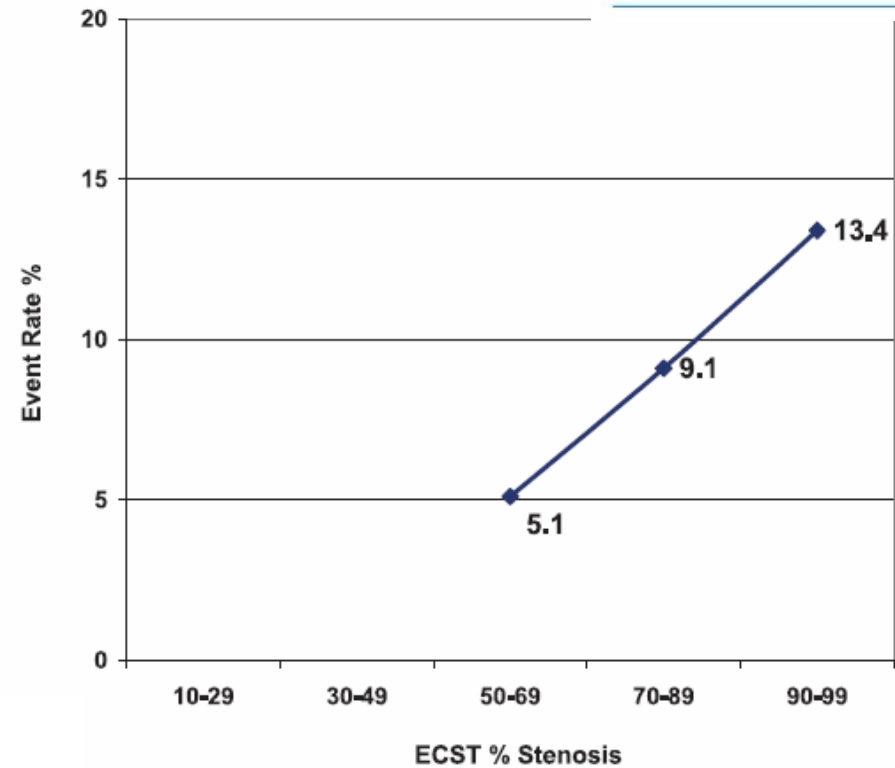
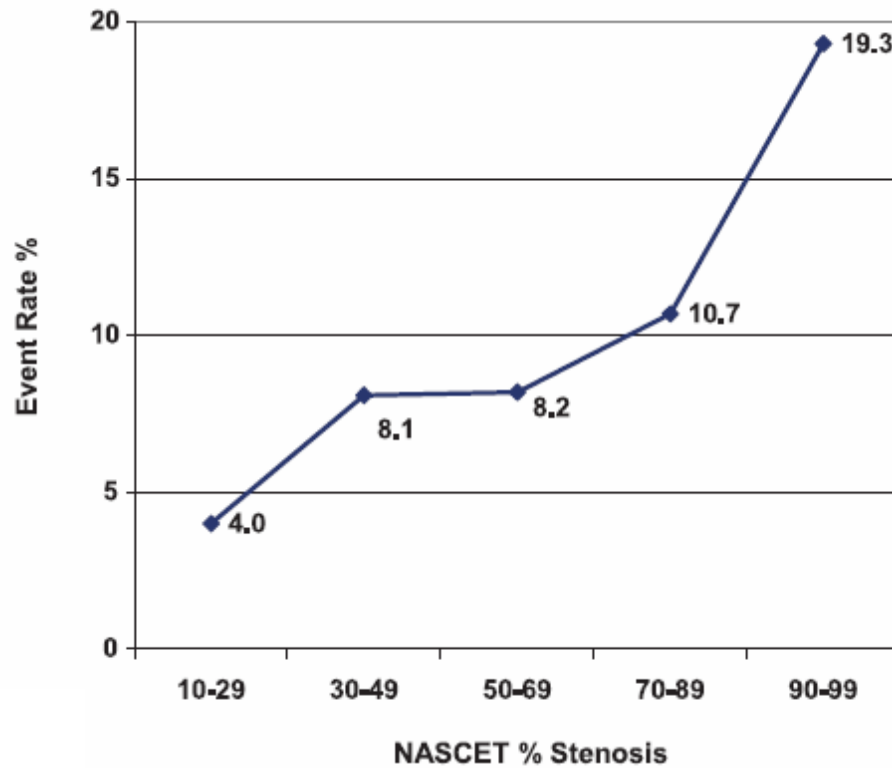
- ➔ Nécessité d'un ajustement sur ces facteurs et le sexe dans études pronostiques en IRM-HR



Conclusions

- ❑ **Sténoses asymptomatiques** : rôle prédictif du volume total de la plaque plutôt que degré de rétrécissement de la lumière ?

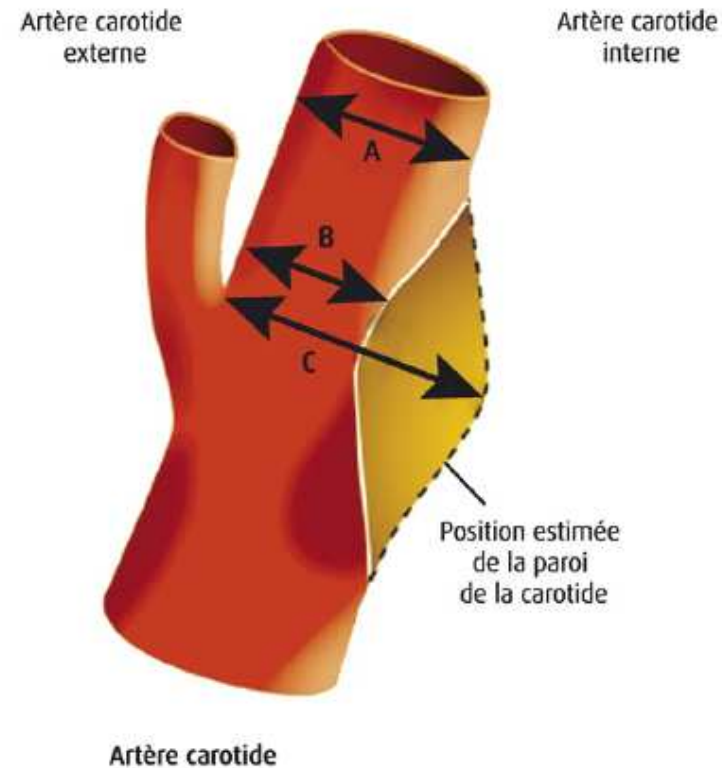
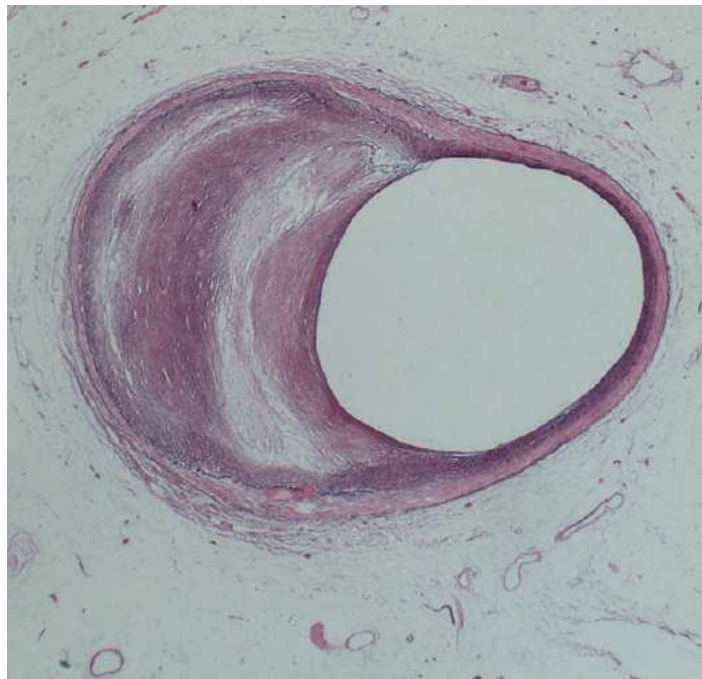
NASCET	ECST
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97



Conclusions

- ❑ **Sténoses asymptomatiques** : rôle prédictif du volume total de la plaque plutôt que degré de rétrécissement de la lumière ?

NASCET	ECST
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97

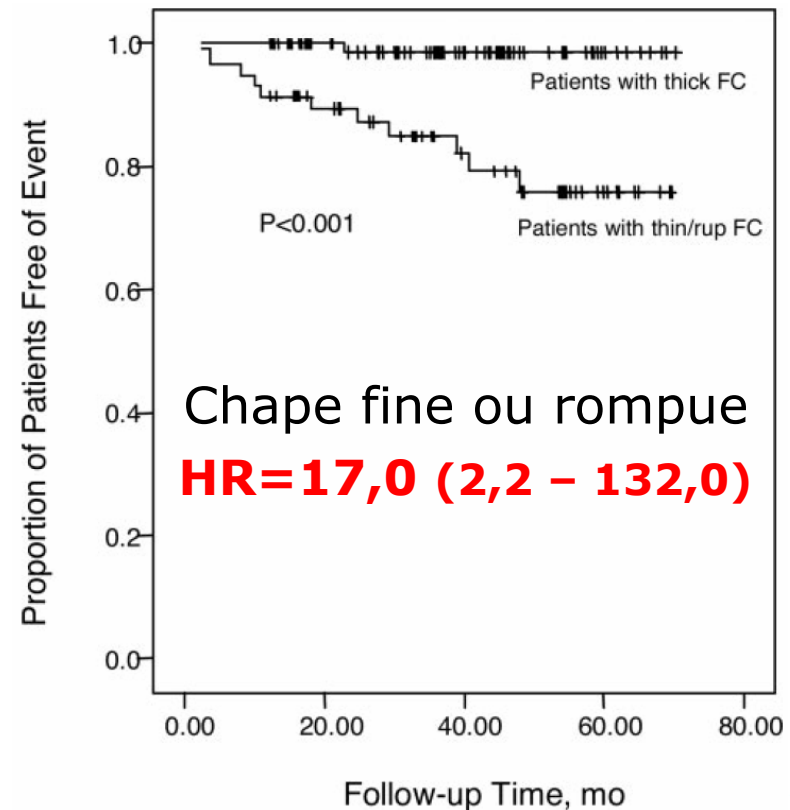
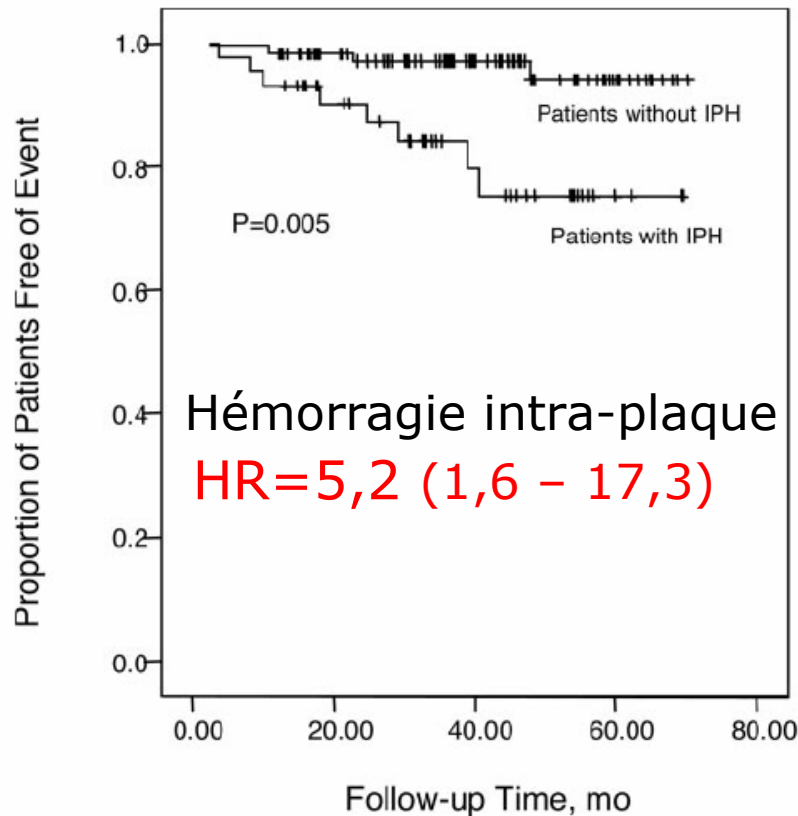


ANNEXES



Sténoses asymptomatiques : valeur pronostique de l'HIP et de l'épaisseur de la chape fibreuse

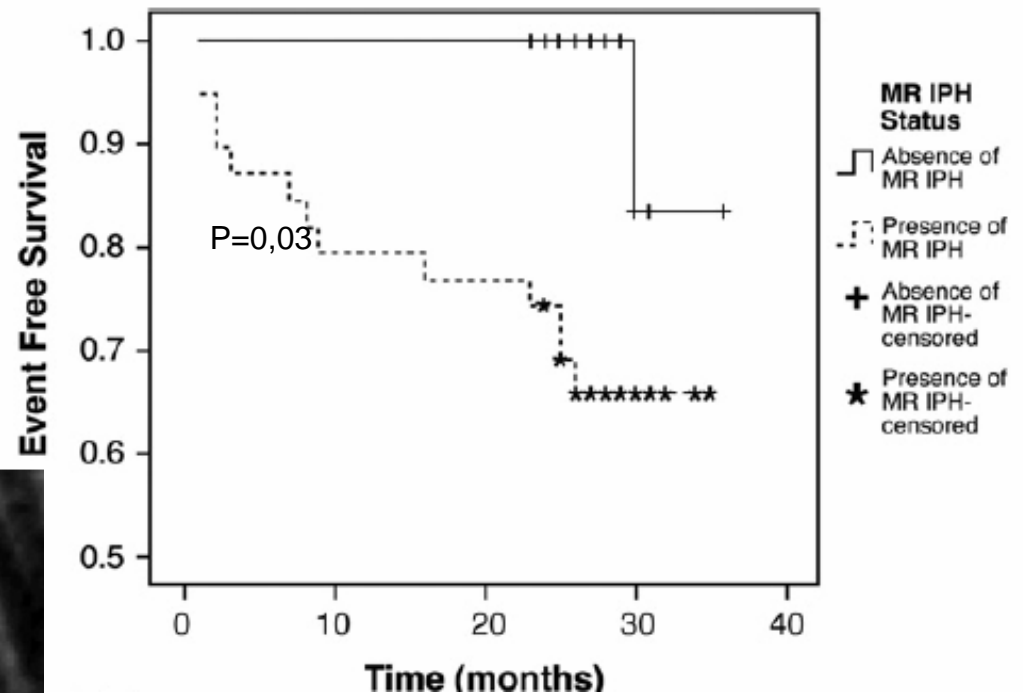
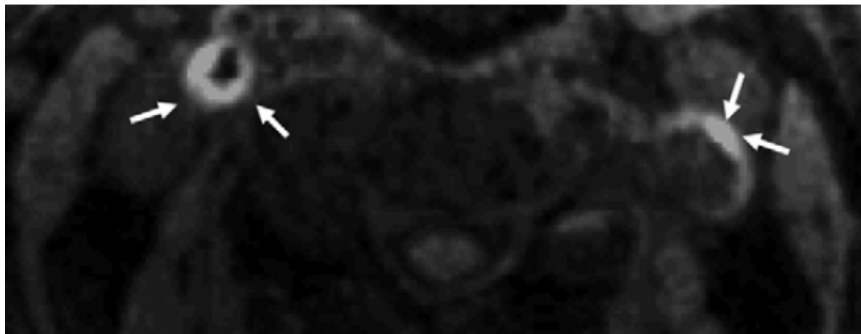
- ❑ 154 patients, sténoses carotides 50-79%, asymptomatiques
- ❑ Suivi 38 mois
- ❑ 12 événements ischémiques ipsilatéraux



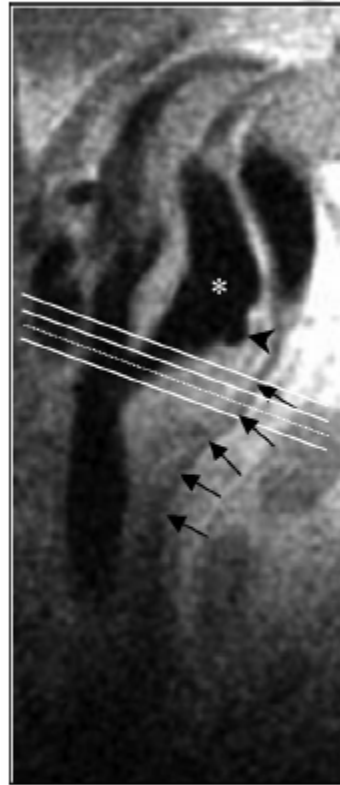
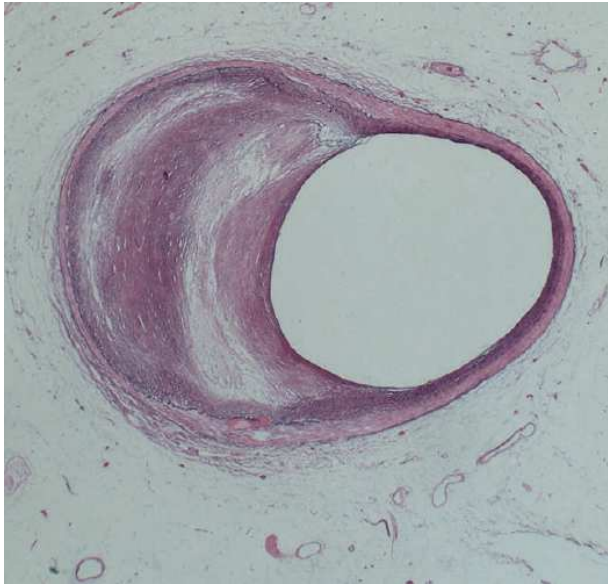
Sténoses symptomatiques : valeur pronostique de l'HIP ?

- ❑ 64 patients, sténose carotide 30-69% NASCET, symptomatiques
- ❑ Suivi 28 mois
- ❑ 14 évènements ischémiques ipsilatéraux

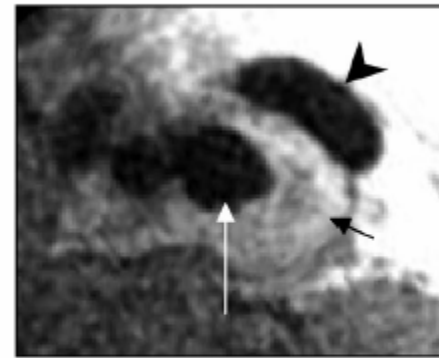
HR=9.8 (1.3 - 75.1)



Volume total de la plaque vs. Degré de sténose : le remodelage externe (1)



A



B



C



Volume total de la plaque vs. Degré de sténose : le remodelage externe (2)

- ❑ Le remodelage externe est mieux pris en compte par la mesure ECST que NASCET
- ❑ HIRISC, chez les asymptomatiques :
 - ✓ Association entre HIP et ECST, mais pas NASCET
 - ✓ HIP significativement associé au volume de la plaque mais pas à la sévérité du rétrécissement luminal
- ❑ Takaya et al, chez les asymptomatiques :
 - ✓ Epaisseur maximale de la plaque = prédicteur du risque d'IC/AIT ipsilatéral : OR 1,6 (1,1-2,3)
 - ✓ ... Mais pas la surface de la lumière



Signal des composants de la plaque en IRM-HR

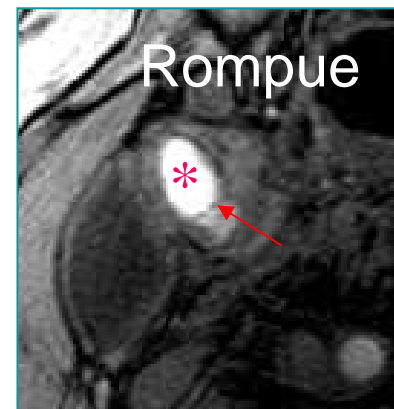
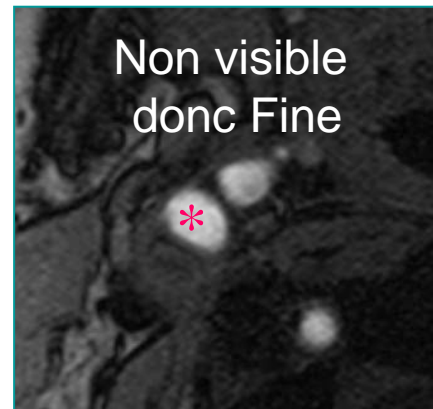
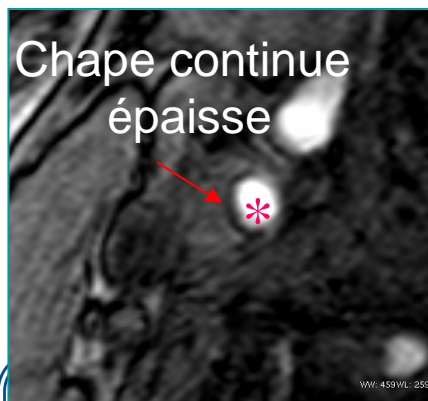
Tableau 3 : Aspect IRM habituel des composants de la plaque d'athérosclérose, par rapport au muscle sterno-cléïdo-mastoïdien

Composants de la plaque athéroscléreuse carotide	3D TOF GRE	T1 sang noir FSE	DP sang noir	T2 sang noir
Cœur lipidique ou nécrotique	Isosignal	Hypersignal	Hypersignal	Iso ou hyposignal
Chape fibreuse	Iso ou discret hypersignal	Iso ou discret hypersignal	Iso ou discret hypersignal	Iso ou discret hypersignal
Hémorragie				
Aigue (< 1 semaine)	Hypersignal	Hypersignal	Iso ou hyposignal	Iso ou hyposignal
Récente (1 à 6 semaines)	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal	Hypersignal
Calcifications	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal	Hyposignal



IRM-HR de la plaque : reproductibilité

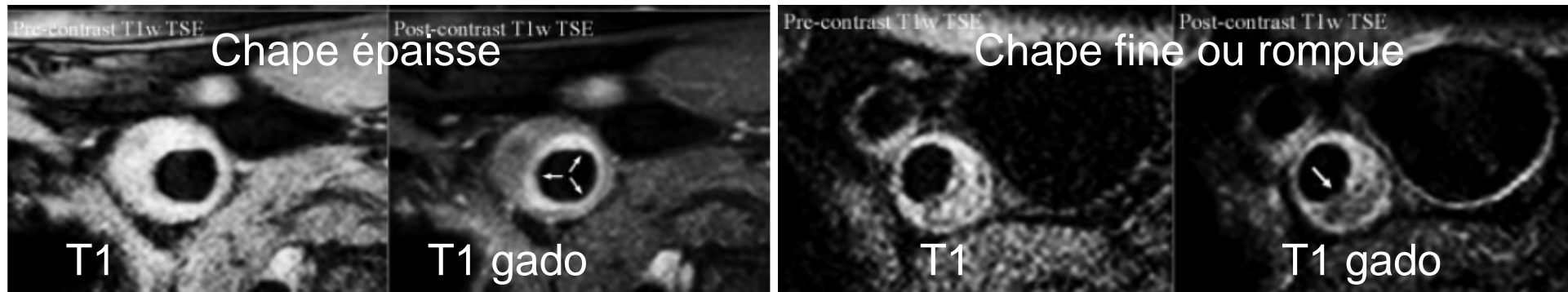
Composants de la plaque athéroscléreuse carotide	Identification des composants de la plaque (analyse qualitative)		Mesure des composants de la plaque (analyse quantitative)	
	Reproductibilité intra-observateur κ (IC 95%)	Reproductibilité inter-observateur κ (IC 95%)	Reproductibilité intra-observateur CCIC (IC 95%)	Reproductibilité intra-observateur CCIC (IC 95%)
Cœur lipidique ou nécrotique	0,69 (0,40-0,98)	0,58 (0,20-0,95)	0,72 (0,65-0,80)	0,73 (0,66-0,80)
Hémorragie	0,82 (0,68-0,96)	0,62 (0,43-0,81)	0,70 (0,52-0,85)	0,60 (0,37-0,81)
Calcifications	0,70 (0,54-0,86)	0,74 (0,59-0,89)	-	-
Chape fibreuse (T2)	0,58 (0,27-0,88)	0,28 (-0,03-0,59)	0,77 (0,70-0,83)	0,84 (0,79-0,88)



Touzé, Stroke 2007

Injection de gadolinium (CEMRI)

- ❑ Réhaussement lié au degré de néovascularisation
- ❑ Aide à la distinction entre coeur lipidique et chape fibreuse, qui se réhausse davantage
- ❑ Améliorerait la reproductibilité concernant l'analyse qualitative de la chape
 - ✓ Interobservateur $\kappa = 0,60$ (IC95% 0,52-0,69)
 - ✓ Intraobservateur $\kappa = 0,86$ (IC95% 0,80-0,92)



Facteurs associés aux différents composants de la plaque, déterminés en IRM-HR : Analyse transversale de l'étude HIRISC (1)

□ n=216

□ HIP indépendamment associée :

✓ Chez les symptomatiques (n=103) :

- Sévérité de la sténose OR 6,0 (2,0-18)
- Sévérité de l'événement qualifiant OR 5,6 (1,3-24)
- Délai \leq 15j OR 4,3 (1,0-19)
- Age \geq 75 ans OR 2,6 (0,9-7,5)

✓ Chez les asymptomatiques (n=113) :

- ECST OR 7,7 (2,0-29)
- mais pas NASCET OR 1,6 (0,6-4,2)

□ Rupture de chape :

- ✓ Age \geq 75 ans (tous) OR 2,7 (1,1-6,7)
- ✓ Degré de sténose (symptomatiques) OR 3,3 (1,2-9,0)



Plaque athéroscléreuse vulnérable

Critères majeurs

Inflammation active (monocytes/macrophages et parfois cellules T)

Chape fibreuse fine avec volumineux cœur lipidique

Erosion endothéliale avec aggrégation plaquettaire en regard

Plaque rompue ou fissurée

Sténose > 90%

Critères mineurs

Nodule calcifié superficiel

Hémorragie intra-plaque

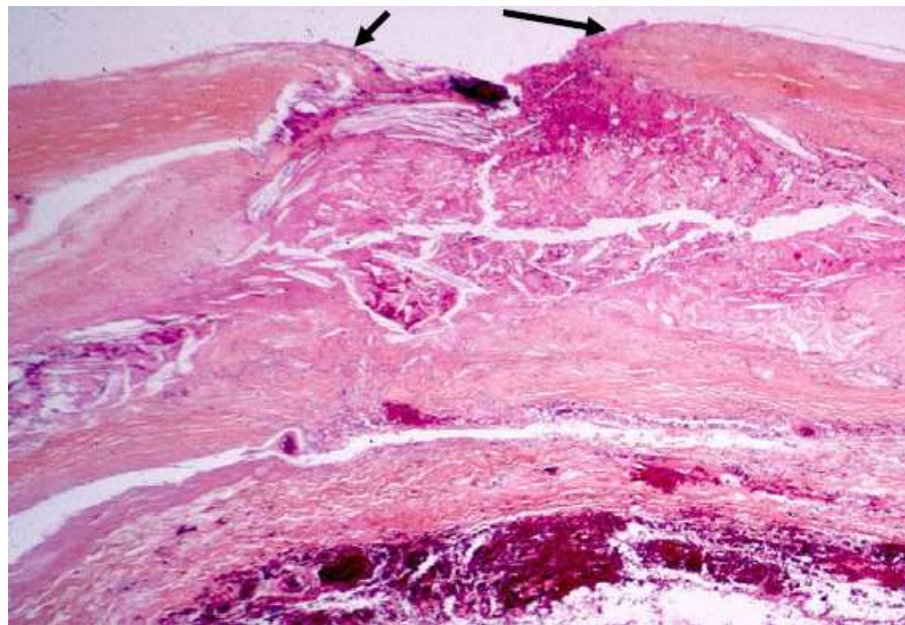
Dysfonction endothéliale

Remodelage externe



Athérosclérose : Classification AHA

Classification AHA conventionnelle
Type I : macrophages spumeux dispersés dans l'intima
Type II : stries lipidiques ; amas de macrophages spumeux
Type III : accumulation de lipides extracellulaires, sans cœur lipidique
Type IV : athérome avec cœur lipidique extracellulaire
Type V : plaque d'athérosclérose : cœur lipidique entourée d'une chape fibreuse
Type VI : plaque complexe, pouvant comporter une ulcération, une hémorragie, un thrombus
Type VII : plaque calcifiée
Type VIII : plaque fibreuse sans cœur lipidique

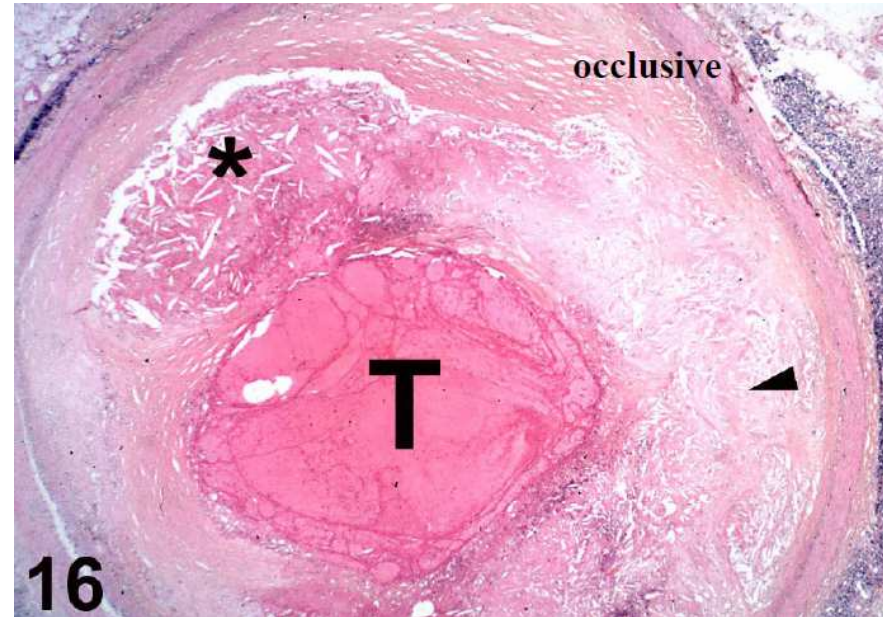


Sary, Circulation 1995



Du concept de plaque coupable à celui de plaque vulnérable

- Plaque coupable :
 - ✓ définition a posteriori



- Plaque vulnérable
 - ✓ = Plaque à haut risque d'événement
 - ✓ Prévoir et non plus constater
 - ✓ Mais définie à partir des caractéristiques des plaques coupables
 - ✓ Nécessité d'une validation prospective



Vulnérabilité de la plaque athéroscléreuse

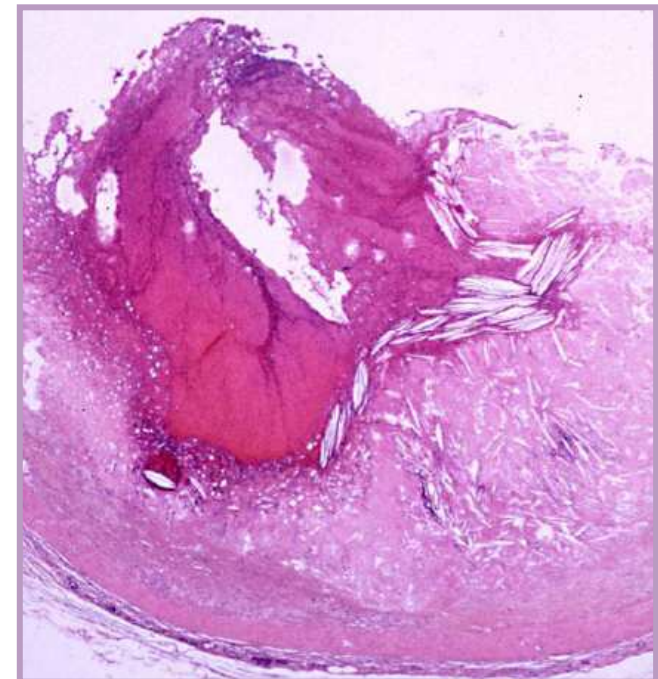
□ Plaque *stable* :

- Chape fibreuse épaisse
- Petit cœur lipidique



□ Plaque *instable (vulnérable)* :

- Chape fibreuse fine ou rompue
- Large cœur lipidique
- Hémorragie intraplaque
- Richesse en macrophages



Different Types of Vulnerable Plaque

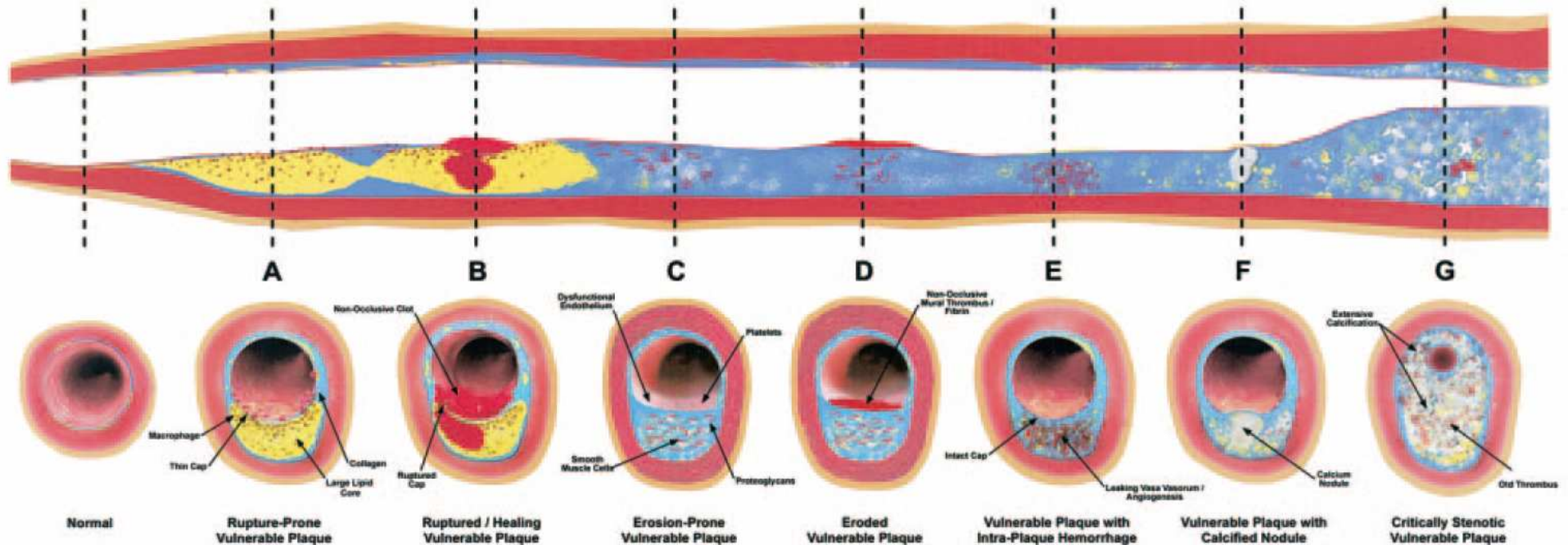


Figure 2. Different types of vulnerable plaque as underlying cause of acute coronary events (ACS) and sudden cardiac death (SCD). A, Rupture-prone plaque with large lipid core and thin fibrous cap infiltrated by macrophages. B, Ruptured plaque with subocclusive thrombus and early organization. C, Erosion-prone plaque with proteoglycan matrix in a smooth muscle cell-rich plaque. D, Eroded plaque with subocclusive thrombus. E, Intraplaque hemorrhage secondary to leaking vasa vasorum. F, Calcific nodule protruding into the vessel lumen. G, Chronically stenotic plaque with severe calcification, old thrombus, and eccentric lumen.

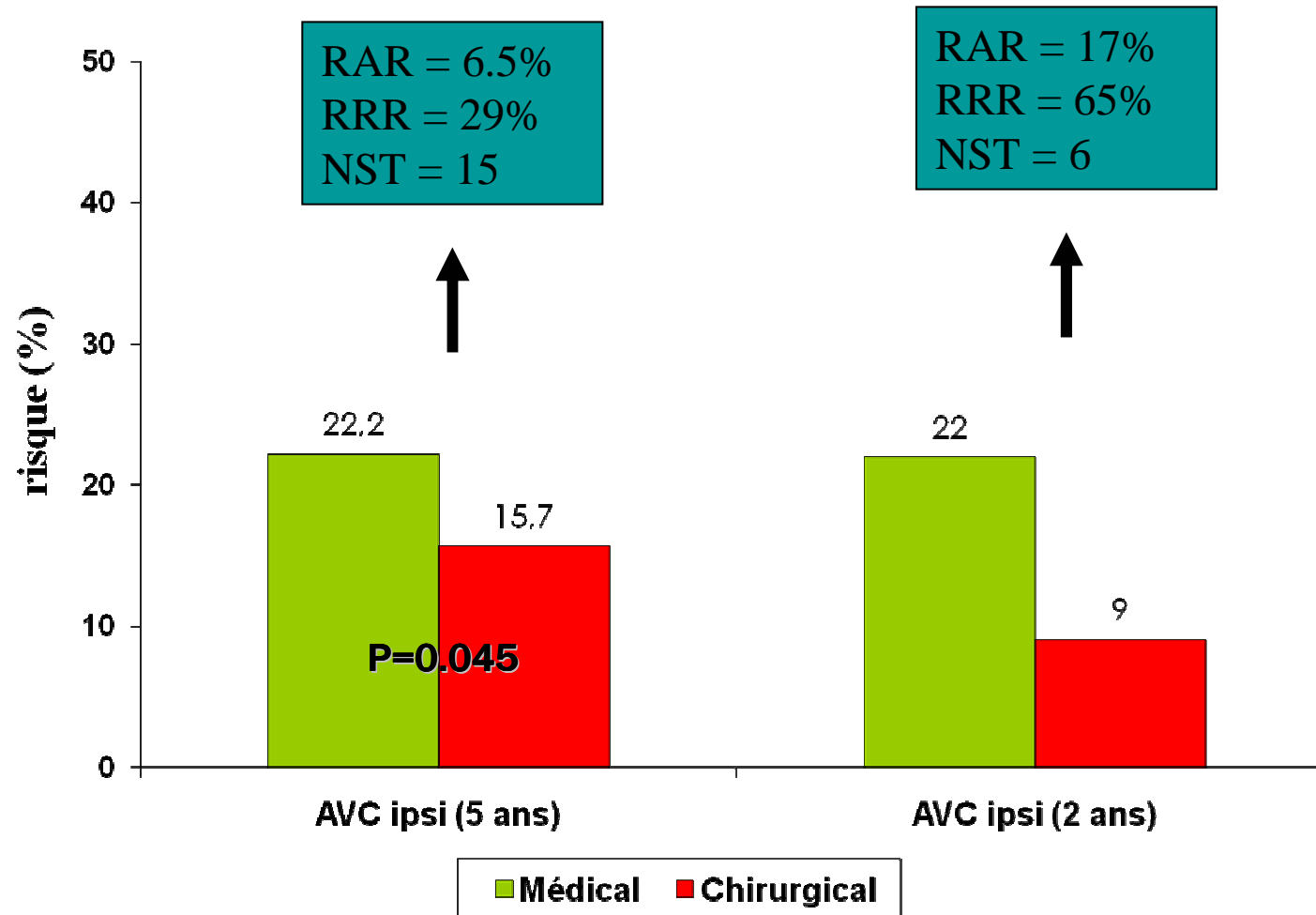


Faut-il opérer ?

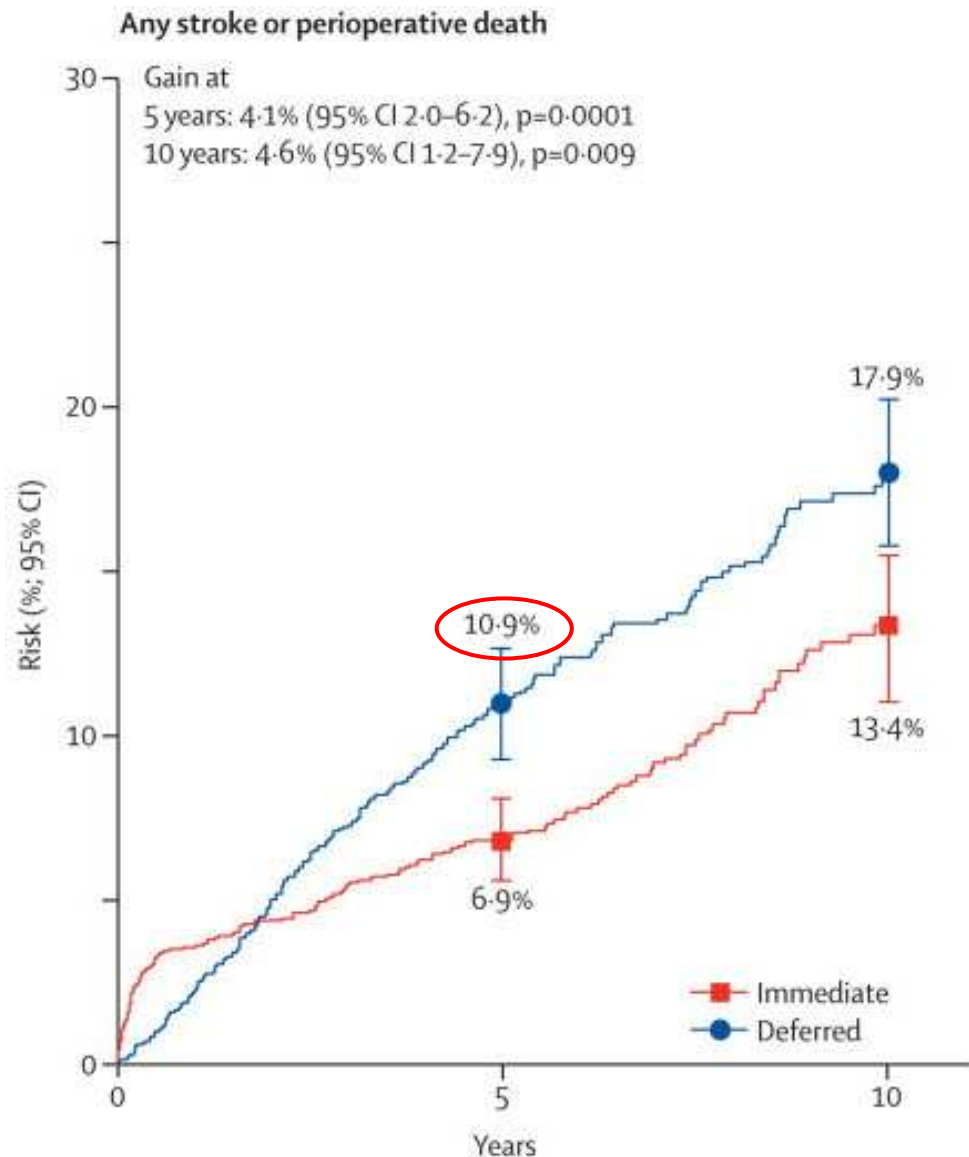
Sténoses symptomatiques

50 – 69% NASCET

>70% NASCET



ACST : Sténoses asymptomatiques $\geq 60\%$ NASCET



A 5 ans :
 RAR = 4.1%
 RRR = 38%
 NST = 24

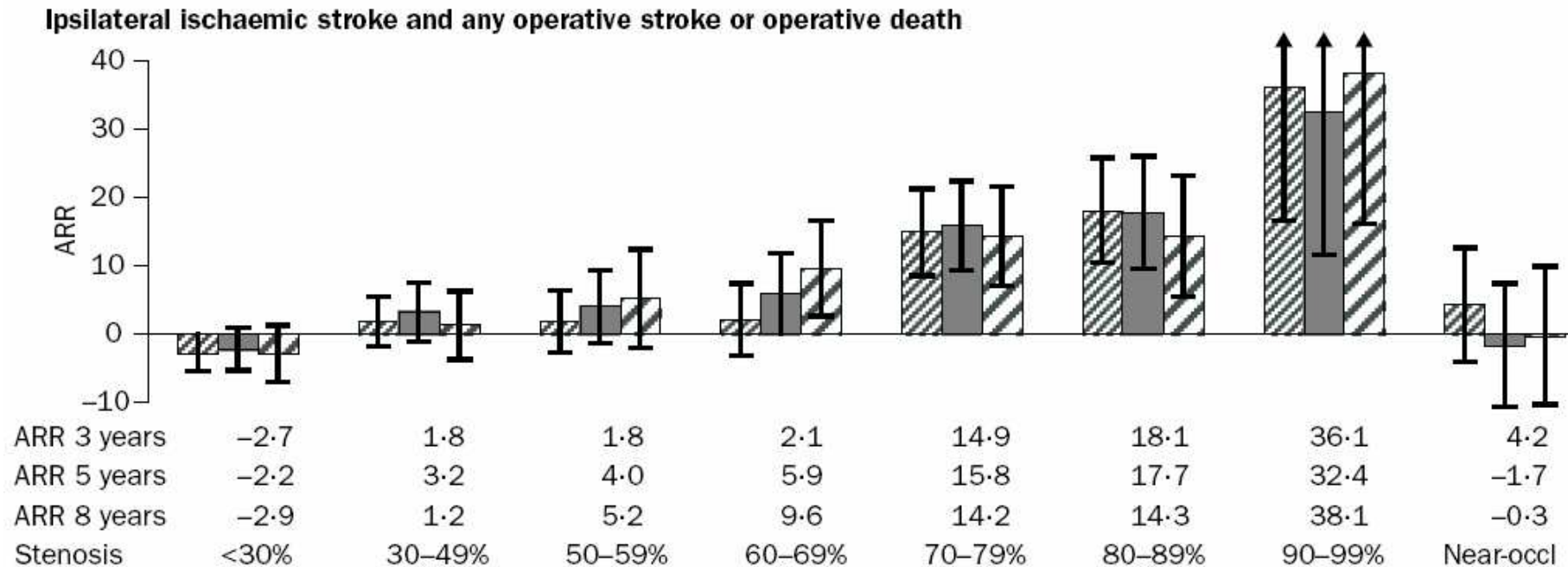
A 10 ans :
 RAR = 4.6%
 RRR = 26%
 NST = 22

n=3120

Halliday, Lancet 2010



Sténoses symptomatiques : bénéfice de la chirurgie en fonction du degré de sténose



n=6092



Face à une sténose carotide

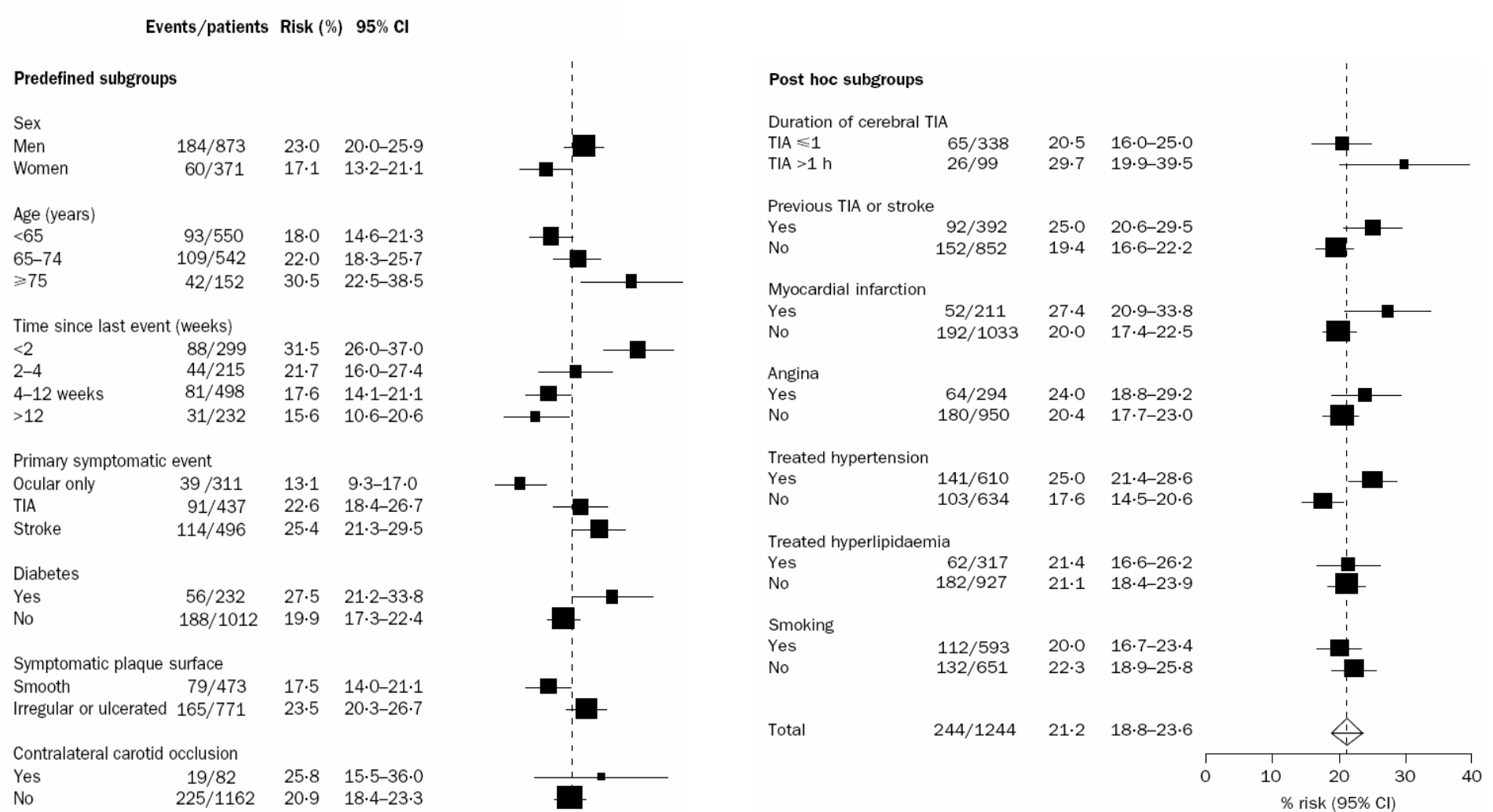
- Imputabilité de la sténose ?

- Meilleur traitement ?
 - ✓ Chirurgical si sténose $\geq 70\%$ NASCET et symptomatique
 - ✓ Médical si sténose $< 50\%$
 - ✓ Moins de certitudes dans les autres situations : critères secondaires

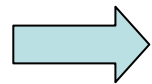
➡ Identifier des patients à haut risque



Sténoses symptomatiques : risque d'IC/AIT ipsilatéral à 5 ans sous traitement médical



Sténoses symptomatiques 50-69%



Identifier des patients à haut risque

- ✓ Age \geq 75 ans
- ✓ Sexe masculin
- ✓ Sévérité de l'événement qualifiant (IC ou AIT > 1h)
- ✓ Délai < 15 jours depuis événement qualifiant

Rothwell, Lancet 2004

Meilleur traitement : Recommandations AHA/ASA

Risk Factor	Recommendation	Class/Level of Evidence*
Extracranial carotid disease	For patients with recent TIA or ischemic stroke within the last 6 mo and ipsilateral severe (70% to 99%) carotid artery stenosis, CEA is recommended by a surgeon with a perioperative morbidity and mortality of <6%.	Class I, Level A
	<u>For patients with recent TIA or ischemic stroke and ipsilateral moderate (50% to 69%) carotid stenosis, CEA is recommended, depending on patient-specific factors such as age, gender, comorbidities, and severity of initial symptoms.</u>	Class I, Level A
	When degree of stenosis is <50%, there is no indication for CEA.	Class III, Level A
	<u>When CEA is indicated, surgery within 2 wk rather than delayed surgery is suggested.</u>	Class IIa, Level B



Sacco, Stroke 2006

Sténoses asymptomatiques

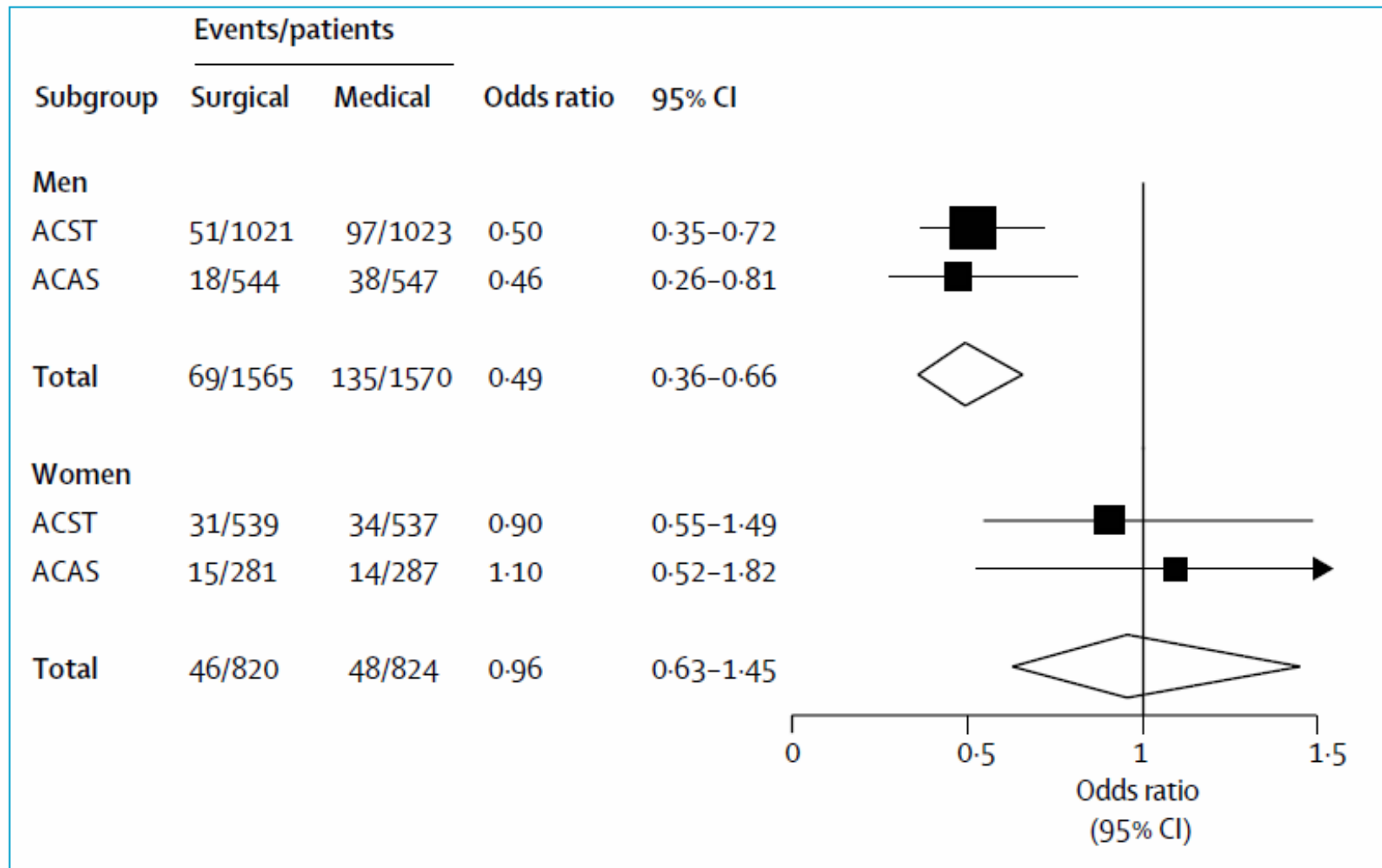


Figure: Effect of surgery on any stroke and operative death by sex in two large randomised trials of endarterectomy plus medical treatment versus medical treatment alone for asymptomatic carotid stenosis



Sténoses asymptomatiques $\geq 60\%$

➔ Identifier des patients à haut risque

✓ Sexe masculin

✓ Autres facteurs : Progression de la sténose, retentissement hémodynamique, HITS...

Rothwell, Lancet 2004

Meilleur traitement : Recommandations AHA/ASA

Prophylactic carotid endarterectomy is recommended in highly selected patients with high-grade asymptomatic carotid stenosis performed by surgeons with 3% morbidity/mortality rates (Class I, Level of Evidence A).

Patient selection should be guided by an assessment of comorbid conditions and life expectancy, as well as other individual factors, and be balanced by an understanding of the overall impact of the procedure if all-cause mortality is considered as one of the end points, and it should include a thorough discussion of the risks and benefits of the procedure with an understanding of patient preferences.

Goldstein, Stroke 2006

