

## **Accidents vasculaires cérébraux périopératoires**

A. Jacquens<sup>1</sup>, R. Pasqualotto<sup>1</sup>, S. Latreille<sup>1</sup>, M.H. Pari<sup>1</sup>, L. Fitoussi<sup>1</sup>, V. Degos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie-réanimation neurochirurgicale, Groupe de recherche clinique Biofast, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière Sorbonne université APHP.6, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75013 PARIS

Auteur correspondant : Professeur Vincent Degos

Email : [vincent.degos@aphp.fr](mailto:vincent.degos@aphp.fr)

Conflits d'intérêts : Aucun

## Points Essentiels

- La période périopératoire est une période à risque de complications vasculaires cérébrales et notamment ischémiques.
- L'inflammation systémique liée au stress chirurgical et anesthésique est responsable d'un état d'hypercoagulabilité favorisant la complication thromboembolique.
- L'âge, l'insuffisance rénale et l'antécédent d'AVC ou d'AIT sont des facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral postopératoire.
- Le diagnostic d'AVC est suspecté devant tout retard de réveil ou signe de localisation neurologique. Différentes échelles sont disponibles telles que l'échelle de ROSIER ou le NIHSS pour guider le praticien.
- Tous les patients suspects d'AVC doivent bénéficier d'une imagerie cérébrale en extrême urgence, afin tout d'abord de préciser la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC, et l'imagerie de choix est l'IRM. En l'absence d'accès à l'IRM, un scanner sans injection sera réalisé.
- En cas de mise en évidence d'AVC ischémique à l'imagerie demandée en urgence, un avis neurovasculaire sera nécessaire.
- Dans un deuxième temps, une thrombectomie en urgence devra être proposée avec si besoin transfert vers le centre responsable du secteur.
- Cette prise en charge nécessite une organisation multidisciplinaire et la mise en place en amont d'une filière de soins dédiée.
- On associe à la thrombectomie des mesures d'optimisation du débit sanguin cérébral.
- Une stratégie de prévention doit être mise en place dès que possible afin d'identifier les patients à risque dès la consultation d'anesthésie, avec gestion des traitements antiagrégants, anticoagulants et antiarythmiques.
- En peropératoire, on adoptera des stratégies de neuroprotection afin de favoriser la perfusion cérébrale via la gestion de l'hémodynamique, de la douleur, de la ventilation et de la glycémie.

## **Introduction**

La majeure partie des accidents vasculaires cérébraux (AVC) postopératoires surviennent après les 24 premières heures, cependant, la période périopératoire immédiate en Salle de Réveil post-Interventionnelle (SSPI) est une période à risque de complications vasculaires cérébrales.

Les patients opérés et anesthésiés ont plus de risque de présenter un accident vasculaire cérébral [1] pouvant avoir des conséquences catastrophiques pour ces patients, aussi bien en termes de handicap que de mortalité, qui est alors huit fois plus importante [2].

Les AVC postopératoires sont un véritable sujet d'actualité, puisque le nombre croissant de sujets bénéficiant d'une chirurgie est à l'origine d'une augmentation de leur fréquence. De plus, les progrès en neuroradiologie interventionnelle permettent d'envisager la thrombectomie comme le traitement de choix dans ce contexte à risque hémorragique. Nous nous focaliserons donc ici principalement sur la prévention et la prise en charge des AVC ischémiques survenant chez des patients opérés de chirurgie non cardiaque, non carotidienne et non neurologique.

## **Epidémiologie**

### *Incidence*

L'incidence des AVC postopératoires a été évaluée à environ 1 pour 1000 hors chirurgie cardiaque, carotidienne, vasculaire majeure et neurochirurgie [2], et à 6 pour 1000 après chirurgie vasculaire majeure sous diaphragmatique [3]. Une étude récente multicentrique a montré que 10 % de ces malades opérés d'une chirurgie lourde (> 3 nuits d'hospitalisation, âgés de plus de 65 ans), non cardiaque et non carotidienne, présentent des lésions ischémiques silencieuses identifiées par l'IRM [4]. Les facteurs de risque de survenue d'un AVC chez les patients de chirurgie non cardiaque, non vasculaire et non neurologique, semblent être principalement l'âge avancé, l'insuffisance rénale et les antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) [5]. La majorité des AVC périopératoires après chirurgie non cardiaque sont ischémiques plutôt que hémorragiques [6]. Effectivement, une étude rétrospective entre 1992 à 2000 sur 388 patients ayant présentés un accident vasculaire cérébral dans les suites d'un pontage aorto-coronaire, a montré qu'il s'agissait d'une

hémorragie intracérébrale dans 1 % des cas, et d'un AVC ischémique d'origine embolique dans 62 % des cas [7].

L'endartériectomie carotidienne et la chirurgie cardiaque sont connues pour être un risque élevé de faire un AVC périopératoire (défini par la survenue d'une lésion cérébrale ischémique ou hémorragique pendant la chirurgie ou dans les 30 jours qui la suivent [5]) ; cette incidence peut aller jusqu'à près de 10 % après une chirurgie valvulaire multiple [8]. La prévention de la survenue de cette complication a donc bénéficié de beaucoup d'attention dans cette population.

La distribution des AVC ischémiques postopératoires se fait en deux temps : 45 % des cas ont lieu à J1, principalement dus aux manipulations cardiaques et aortiques, les autres cas surviennent dans les 3 jours suivant l'intervention et sont plutôt favorisés par un passage en fibrillation atriale (FA), une souffrance myocardique et une hypercoagulabilité. En effet, plusieurs travaux ont montré une activation du système de la coagulation, et une réduction de la fibrinolyse liées au stress chirurgical, aux dégâts tissulaires, à la douleur et aux pertes sanguines [9,10].

### *Facteurs de risque*

Grâce aux données de la littérature, certains facteurs de risque ont pu être identifiés.

La chirurgie et l'anesthésie sont, par elles-mêmes, des facteurs de risque indépendants de survenue d'un AVC dans les 30 jours suivant le geste chirurgical [11], et le caractère urgent de la chirurgie augmente également le risque [12]. Le risque d'AVC peut également dépendre de la procédure chirurgicale. En effet, les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque ou vasculaire sont plus à risque de développer un accident cérébral ischémique (Tableau 1).

Concernant les facteurs liés au patient, un antécédent d'AVC ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT) est actuellement formellement identifié comme facteur de risque [13–15]. De la même façon, les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique sont à risque de développer un AVC périopératoire [16,17] : ils doivent bénéficier d'un doppler des troncs artériels supra-aortiques en préopératoire et une revascularisation par endartériectomie ou stenting doit être discutée [16,18]. Pour les patients présentant une sténose carotidienne strictement asymptomatique, son évaluation par doppler doit être réalisée en fonction de la chirurgie prévue. Plusieurs études montrent néanmoins qu'une revascularisation ne semble

pas justifiée, puisqu'elle expose le patient aux risques cérébro-vasculaires deux fois, sans pour autant diminuer le risque d'AVC. Cette stratégie sera évidemment à adapter au degré de sténose. En outre, l'athérome aortique, la dysfonction systolique notamment associée à une fibrillation atriale [15], l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale et l'antécédent d'œdème aigu pulmonaire, apparaissent comme des facteurs de risque d'AVC postopératoire [19] (Tableau 2). On notera que le mécanisme impliqué dans la FA peut être double : embolie ou diminution de la perfusion cérébrale liée à une hypotension artérielle sur une réponse ventriculaire inadaptée. Récemment, plusieurs travaux ont montré une augmentation du risque d'AVC chez les patients traités au long court par bêtabloquants et notamment non sélectifs [20–22].

## Mécanismes

Les deux mécanismes de l'AVC ischémique périopératoire sont l'hypoperfusion cérébrale localisée ou globale, et l'embolie.

### *Inflammation et hypercoagulabilité*

La période périopératoire est propice aux AVC en raison de la réponse inflammatoire systémique (sécrétion de nombreuses cytokines telles que IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) provoquée par la chirurgie à l'origine d'une hypercoagulabilité [23]. Certains travaux ont montré qu'après un AVC, la concentration plasmatique d'IL-6 est liée à la mortalité, au score neurologique 3 mois après l'événement et à la taille de l'infarctus cérébral [24]. De la même façon, un taux plasmatique de protéine C réactive élevé semble être prédictif de la survenue d'un AVC ischémique ou d'un AIT [25]. La majorité des AVC surviennent après le deuxième jour postopératoire, attestant donc du rôle de l'hypercoagulabilité et de l'inflammation postopératoire prépondérante dans la genèse des accidents neurologiques.

On notera que certaines études ont observé un rebond d'hypercoagulabilité jusqu'à deux mois après l'arrêt des traitements anticoagulants oraux [26] à l'origine d'une augmentation du risque d'AVC périopératoire [27]. Il semblerait que le type d'anesthésie (et notamment le type de gaz halogéné utilisé) modifie également le statut inflammatoire des patients, et donc la coagulation [28].

Le rôle de l'endothélium dans la régulation du tonus vasculaire via la sécrétion de NO, de prostacycline et de facteurs hyperpolarisants a déjà été démontré [29] ; ainsi, une dysfonction endothéliale peut favoriser des ruptures de plaques athéromateuses, des vasospasmes, ou la formation de thrombus.

### *Mécanisme embolique*

Les AVC ischémiques sont très souvent d'origine cardio-embolique. L'association d'un trouble du rythme à type de fibrillation atriale et d'un état d'hypercoagulabilité apparaît comme un véritable facteur de risque [30,31]. Les manipulations cardiaques et de la crosse aortique peropératoires sont un facteur de risque additionnel d'AVC [32].

Enfin, l'hémodilution et l'anémie sont responsables d'une aggravation de l'hypoxie cérébrale [33]. L'augmentation du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral sont des phénomènes compensateurs en réponse à une anémie afin de préserver l'oxygénation tissulaire et notamment cérébrale [34,35]. Effectivement, on observe une hypoxie cérébrale lors de l'utilisation d'un traitement par bêtabloquant dans un contexte d'anémie [35,36].

## **Diagnostic**

### *Clinique*

Un diagnostic rapide et une communication efficace entre les différents spécialistes impliqués (anesthésiste, neurologue, radiologue et neuroradiologue interventionnel) grâce à une procédure préétablie sont indispensables lors de la survenue d'un AVC pour limiter l'aggravation secondaire et obtenir un meilleur pronostic. En effet, chaque minute compte : en cas d'AVC ischémique, le traitement par activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA) intraveineux n'a une balance bénéfice-risque favorable que s'il est administré avant 4h30 après l'apparition des premiers symptômes d'AVC. Par ailleurs, plus le patient est traité tôt, meilleur est son pronostic [37,38].

Plusieurs facteurs, qu'ils soient pharmacologiques, physiologiques ou pathologiques, peuvent masquer les symptômes d'AVC durant la période post-anesthésique. Un réveil lent, une confusion ou l'apparition d'un nouveau déficit focal en l'absence d'éléments confondants probants doivent alerter. Il existe des outils de screening utilisables en salle de réveil comme

l'échelle ROSIER (Recognition of Stroke in the Emergency Room) [39] (Tableau 3) qui permettent de donner l'alerte et d'orienter rapidement le patient vers une prise en charge spécialisée [40]. Il est alors nécessaire de réaliser un examen neurologique détaillé (comprenant la réalisation du score NIHSS, Tableau 4 [41]). L'évaluation clinique doit aussi inclure les mesures de pression artérielle, saturation en oxygène, température, glycémie, ainsi que la réalisation d'un électrocardiogramme, d'un ionogramme, d'une NFS, d'un bilan de coagulation et d'un cycle de troponine.

Les diagnostics d'élimination sont un retard de réveil, une crise d'épilepsie partielle, de durée habituellement brève, accompagnée de convulsions (qui ont pu échapper à la surveillance clinique) ou une migraine avec aura, avec installation d'un déficit moteur sur 10 à 20 minutes, suivi d'une céphalée.

### *Radiologique*

Tous les patients suspects d'AVC doivent bénéficier d'une imagerie cérébrale en extrême urgence, afin tout d'abord de préciser la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC. L'imagerie de choix à la phase aiguë est l'IRM, permettant de faire un diagnostic de certitude, de préciser l'extension des lésions (séquence de diffusion) et d'aider à la datation de l'heure de début (séquence Flair) qui est très compliquée en post-opératoire. En l'absence d'accès à l'IRM, un scanner sans injection sera réalisé. Effectivement, la TDM élimine un AVC hémorragique et permet de s'assurer de l'absence de ramollissement cérébral, mais l'identification des signes précoces d'ischémie est très difficile.

De plus, une imagerie des vaisseaux intracrâniens (par ARM ou Angioscanner) précisera la perméabilité artérielle permettant de déterminer si un traitement de revascularisation est nécessaire. Une des limites de l'IRM est sa durée de réalisation, néanmoins elle permet d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une thrombolyse et/ou d'une thrombectomie tardive, en évaluant la pénombre ischémique (Mismatch diffusion/perfusion). À noter que le scanner de perfusion permet également d'évaluer ce mismatch [42].

## **Prise en charge**

Une fois le diagnostic d'AVC ischémique établi, il est nécessaire de discuter de la stratégie thérapeutique de façon pluridisciplinaire avec le neurologue, le neuroradiologue interventionnel et le chirurgien. La balance bénéfice-risque des différentes options va en effet dépendre du patient, de la sévérité et de la localisation de l'AVC, ainsi que de l'intervention chirurgicale ayant été réalisée.

### *Thrombolyse par rt-PA et thrombectomie*

La thrombolyse par rtPA intraveineux associée à une thrombectomie mécanique est le traitement de choix de l'AVC ischémique par occlusion d'un gros tronc artériel intracrânien. La thrombolyse est cependant contre-indiquée dans de nombreuses situations, du fait du risque hémorragique majeur (voir le Tableau 5). Ce traitement est rarement envisageable dans le contexte postopératoire en raison du risque hémorragique, ce qui explique principalement que les équipes n'ont pas encore mis en place de protocole dédié. En revanche, l'arrivée récente des dispositifs de thrombectomie mécanique de nouvelles générations, *stentriever*s et cathéters de thrombo-aspiration intracrânienne, va radicalement changer la prise en charge et le devenir de ces patients.

La thrombectomie mécanique associée au traitement médical de référence (thrombolyse dans les 4h30 en l'absence de contre-indication, prévention des ACSOS au-delà), a démontré sa supériorité par rapport au traitement médical seul sur cinq essais randomisés contrôlés de très bon niveaux consolidés dans une méta-analyse [43] confirmée par un essai français [44]. Aucune étude n'a encore comparé la thrombectomie isolée contre le traitement combiné par thrombectomie et thrombolyse pour les patients éligibles aux deux thérapeutiques. Dans le contexte post-chirurgical, la thrombolyse étant généralement contre-indiquée, seule la thrombectomie est habituellement envisageable. Les 6 premiers essais randomisés portant sur la thrombectomie mécanique comprenaient tous un critère d'inclusion temporel, entre 6 et 8 h après le début des symptômes en fonction des essais. L'AVC ischémique du réveil présente donc une difficulté quand il s'agit de poser l'indication d'un geste de revascularisation. Un « mismatch » entre infarctus constitué en imagerie de diffusion et séquence FLAIR permet généralement de dater avec quasi-certitude l'AVC à moins de 6 h et donc de poser l'indication d'une thrombectomie. En dehors de cette situation, 2 essais randomisés récents portant sur les AVC ischémiques de plus de 6 heures et les AVC



ischémiques du réveil viennent éclairer la prise de décision de thrombectomie du réveil, en général et applicable par extension au contexte du réveil post-opératoire : les essais DAWN et DIFFUSE 3. Ces 2 essais ont démontré le bénéfice majeur de la thrombectomie dans ce contexte en cas de « mismatch », radio-clinique pour DAWN (comparaison du volume de l'infarctus constitué à la gravité clinique), et radiologique pour DIFFUSE 3 (identification de la pénombre ischémique : zone hypoperfusée non infarctée en imagerie).

Ainsi, en cas de mise en évidence d'AVC ischémique à l'imagerie demandée en urgence, un avis neurovasculaire sera nécessaire. Dans un deuxième temps, une thrombectomie en urgence devra être proposée avec si besoin transfert vers le centre responsable du secteur. Cette nouvelle filière doit être mise en place pour tous les centres chirurgicaux afin de sécuriser les complications neurologiques.

#### *Anesthésie pour thrombectomie*

Le geste de thrombectomie nécessite une immobilité relative et une analgésie adaptée. Ainsi, en fonction de la localisation de l'AVC, des symptômes cliniques et du terrain, les équipes responsables de l'anesthésie pour la thrombectomie choisiront entre une sédation légère, avec par exemple de faibles doses en AIVOC de Rémifentanyl et de Propofol, ou une anesthésie générale avec mise sous ventilation mécanique. La perfusion des collatérales étant très sensible aux variations tensionnelles (nécessitant très régulièrement le recours aux vasopresseurs per-procédure) et à l'hypocapnie (vérification par gaz du sang recommandée), la gestion anesthésique et la conversion potentielle en anesthésie générale doit être protocolisée et définie avec des objectifs bien clairs. Actuellement, aucune étude ne montre le bénéfice d'une anesthésie générale [46], probablement à cause de l'hypotension liée aux agents anesthésiques, facteur indépendant de mauvais pronostic [47]. De nombreux travaux prospectifs randomisés sont en cours et pourront peut-être répondre à cette question.

#### *Mesures associées*

Dans tous les cas, la stabilité des différents paramètres physiologiques du patient est essentielle durant la prise en charge initiale de ces AVC. En effet, l'hypoxémie est associée à un mauvais pronostic neurologique et doit donc être monitorée avec un oxymètre de pouls, et de l'oxygène doit être administré avec comme objectif une SpO<sub>2</sub> supérieure à 94 %. Il

convient par ailleurs de sécuriser les voies aériennes en cas d'altération de la conscience (score de Glasgow < 8) ou de dysfonction du tronc cérébral. L'intubation trachéale et la ventilation mécanique sont aussi indispensables en cas d'hypertension intracrânienne, notamment lors d'AVC malin. Il est recommandé de monitorer l'activité cardiaque pendant au moins 24 heures après un AVC, et toute arythmie doit être traitée. L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente après un AVC, et peut être entretenue aussi par le contexte post-opératoire via le stress chirurgical, la douleur, les nausées, l'hypervolémie, un globe urinaire ou la réponse physiologique à l'hypoxie. Il est cependant primordial de préserver la perfusion cérébrale durant les premières 24 heures post-AVC tant que l'occlusion artérielle n'est pas levée. Ainsi, l'HTA ne sera habituellement traitée que si elle dépasse 220 mmHg pour la systolique et 120 mmHg pour la diastolique chez les patients n'ayant pas encore bénéficié d'une revascularisation. Chez les patients ayant bénéficié d'un geste de revascularisation, les traitements anti-hypertenseurs validés sont le labétalol et la nicardipine, avec des objectifs de 180 mm Hg pour la systolique [45].

L'administration d'aspirine par voie orale est recommandée entre 24 et 48 heures après l'AVC. En revanche, elle n'est pas recommandée dans les 24 heures suivant une fibrinolyse intraveineuse et doit être discutée en fonction de la chirurgie pré-AVC. Il n'est par ailleurs pas recommandé d'instaurer une anticoagulation préventive dans les 24 heures suivant le traitement par rtPA.

## **Stratégie préventive pré-opératoire**

### *Identification des facteurs de risque*

La prévention des AVC périopératoires commence par l'identification des patients à risque. Comme décrit précédemment, on distingue les facteurs de risque liés à la chirurgie (extra-cardiaque, neurologique, vasculaire ou cardiaque) du patient.

### *Programmation d'une chirurgie après un AVC*

Dans les suites d'un AVC, il existe une altération de l'autorégulation du débit sanguin cérébral pendant des mois. De ce fait, les patients ayant présenté un AVC sont considérés comme particulièrement à risque d'hypoperfusion cérébrale, en particulier dans le contexte d'une chirurgie, propice à l'hypotension, l'hémorragie ou l'anémie. Il a donc été suggéré de reporter de 1 à 3 mois après l'AVC une chirurgie programmée, dans le but de prévenir la

survenue d'un second événement cérébro-vasculaire [48]. Mais plusieurs études n'ont retrouvé aucune relation entre le délai d'une chirurgie et l'incidence d'un nouvel AVC peropératoire. Au final, il convient donc de discuter avec les différents intervenants de la balance entre le risque d'AVC périopératoire et le risque lié au report de la chirurgie. Il est par ailleurs indispensable d'avoir identifié et traité la cause de l'AVC avant toute chirurgie programmée.

### *Gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires*

Il existe principalement deux situations pour lesquelles la gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires peut favoriser le risque d'AVC périopératoire : premièrement, la gestion des anticoagulants chez les patients présentant une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), et deuxièmement celle des antiagrégants plaquettaires prescrits en prévention primaire ou secondaire chez les patients cardio- ou cérébro-vasculaires. Il est alors nécessaire, en fonction du type de chirurgie à réaliser, de mettre en balance le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

Dans le cas des patients sous anticoagulants pour une ACFA, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande un relais pré et post-opératoire par héparine chez les patients à haut risque thrombo-embolique, défini par un antécédent d'AVC, d'AIT, ou d'embolie systémique [49]. Dans les autres cas, l'anticoagulation peut être interrompue sans relais préopératoire. On rappellera que l'arrêt des anticoagulants tels que les anti-vitamine K n'est pas sans danger : il peut entraîner un déséquilibre entre l'augmentation rapide des facteurs procoagulants VII et IX et la normalisation plus lente des taux de protéines anticoagulantes C et S, pouvant être responsable d'un état d'hypercoagulabilité, facteur d'événement thrombo-embolique et d'augmentation des taux de fibrinopeptide A [50].

Il n'existe actuellement aucune étude ayant évalué le lien entre antiagrégants plaquettaires et AVC périopératoires en chirurgie non cardiaque et non carotidienne. En chirurgie cardiaque, plusieurs études ont trouvé un intérêt à l'aspirine pour diminuer l'incidence des AVC périopératoires. Par ailleurs, en contexte non-chirurgical, l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire est associé à une augmentation de l'incidence des AVC dans les 60 jours qui suivent. L'étude POISE-2 a quant à elle récemment montré que la prise d'aspirine en péri-opératoire ne diminuait pas la mortalité et l'incidence de l'infarctus du myocarde après

chirurgie non cardiaque, par contre, le risque de saignement majeur était augmenté [51]. L'incidence des AVC était un critère secondaire de l'étude, et pour les patients chez qui les antiagrégants étaient instaurés pendant l'étude elle était diminuée, contrairement aux patients qui continuaient un traitement en cours. Ces résultats suggèrent que certains patients à risque pourraient bénéficier de l'introduction préopératoire d'antiagrégants plaquettaires, mais cela est à mettre en balance avec le risque de saignement et doit être démontré dans une étude dédiée. La Haute Autorité de Santé recommande de ne pas arrêter les traitements antiagrégants plaquettaires sauf pour les interventions de neurochirurgie, amygdalectomie ou chirurgie du glaucome. L'arrêt temporaire des antiplaquettaires expose à un risque accru d'événement vasculaire, et doit faire l'objet d'une réflexion sur le bénéfice/risque et la date de reprise du traitement [52].

### *Bêtabloquants et autres antiarythmiques*

En 2008, l'étude POISE a montré, chez plus de 8000 patients de chirurgie non cardiaque, que ceux recevant du métoprolol avaient un risque significativement augmenté d'AVC et de décès [53]. Par la suite, des études plus petites, souvent rétrospectives, n'ont pas retrouvé ce risque augmenté d'AVC avec le bisoprolol ou l'aténolol. On peut donc se demander si les résultats de l'étude POISE sont liés à un effet propre du métoprolol ou aux bradycardies et hypotensions. Si les recommandations actuelles sont de poursuivre en périopératoire les bêtabloquants chez les patients en prenant déjà, de nouvelles études sont nécessaires pour savoir si ceux prenant du métoprolol sont particulièrement plus à risque d'AVC que ceux prenant d'autres bêtabloquants. De plus, l'introduction préopératoire d'un bêtabloquant ne doit se faire qu'avec une titration très prudente.

De la même façon, certains travaux ont montré un bénéfice à débiter un traitement anti-arythmique cinq jours avant la chirurgie pour diminuer le risque de passage en FA per et post-opératoire, et donc d'AVC [54]. On portera une affection particulière au bon équilibre de la volémie et à la correction des troubles hydro-électrolytiques en post-interventionnel.

### *Statines*

Par leurs effets neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et stabilisateurs des plaques d'athérome, les statines sont de plus en plus citées pour diminuer le risque d'événements cérébro-vasculaires périopératoires. En effet, on observe une réduction significative de la

mortalité périopératoire chez des patients opérés de chirurgie vasculaire majeure [55], ainsi que dans un contexte de chirurgie générale [56]. Les statines administrées en pré-opératoire diminueraient le risque d'AVC périopératoire en chirurgie cardiaque [57] et en chirurgie carotidienne [58]. S'il n'existe aucune donnée suggérant que l'introduction préopératoire de statines pourrait diminuer le risque d'AVC général, il est cependant recommandé de les poursuivre chez les patients en prenant déjà. En effet, il a été montré en dehors du contexte chirurgical que l'arrêt des statines est associé à un plus mauvais pronostic neurologique chez les patients présentant un AVC ischémique. De plus, des données récentes montrent que les statines pourraient diminuer la taille de la lésion et les troubles cognitifs en cas d'AVC lors des endartériectomies carotidiennes. Elles pourraient aussi diminuer l'incidence de l'ACFA, qui est un facteur de risque important d'AVC périopératoire [59].

## **Recommandations peropératoires**

### *Technique d'anesthésie*

Une étude rétrospective publiée en 2013, portant sur plus de 200 000 patients opérés d'une arthroplastie de hanche ou de genou, a retrouvé que l'anesthésie locorégionale était associée à une incidence plus faible d'AVC périopératoire que l'anesthésie générale ou l'association ALR-AG, et la mortalité à 30 jours était elle aussi diminuée [66]. Cela corrobore les résultats d'une étude observationnelle de 2010 portant sur plus de 18 000 patients ayant bénéficié d'une prothèse articulaire, et chez qui l'anesthésie générale était un facteur prédictif indépendant d'AVC postopératoire [67]. Mais de tels résultats n'ont pas été retrouvés dans d'autres populations chirurgicales.

De nombreuses études expérimentales font état de possibles effets neuroprotecteurs de certains agents. La plupart des études cliniques cherchant à étayer ces effets portent sur des chirurgies où l'ischémie cérébrale est prévue, comme l'endartériectomie carotidienne, la chirurgie des anévrismes cérébraux, ou les procédures nécessitant un arrêt circulatoire. Mais même dans ces situations, les données attestant d'un effet neuroprotecteur des agents de l'anesthésie sont limitées, voire inexistantes.

D'autres agents de l'anesthésie auraient potentiellement l'effet contraire et augmenteraient le risque d'AVC. Le protoxyde d'azote par exemple augmente la concentration plasmatique d'homocystéine [68,69] proportionnellement à la durée et à la dose d'administration, ce qui entraînerait une dysfonction endothéliale, un stress oxydatif [70] et

augmenterait la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables [71,72]. Cependant, aucun lien entre protoxyde d'azote et AVC n'a été retrouvé dans des études cliniques.

Concernant les différents monitorages tels que l'électro-encéphalogramme [73], les potentiels évoqués somesthésiques [74,75], ou le NIRS [76,77] explorés, la littérature est discordante, et d'autres travaux seront nécessaires pour attester de leur utilité dans le diagnostic en temps réel d'une souffrance cérébrale hypoxo-anoxique.

### *Bêtabloquants peropératoires*

Les agents pharmacologiques administrés en peropératoire les plus associés au risque d'AVC sont les bêtabloquants. Une étude rétrospective récente a montré que l'utilisation peropératoire de métoprolol était associée à un risque trois fois plus élevé d'AVC périopératoire [20]. Une telle association n'a pas été retrouvée avec l'esmolol ou le labétolol. De plus, si dans cette étude l'hypotension était aussi un facteur de risque d'AVC, il n'y avait pas d'association entre administration de métoprolol et hypotension. Le mécanisme par lequel le métoprolol favoriserait la survenue d'un AVC n'est donc pas clair. Il est le moins sélectif des bêtabloquants cardiosélectifs, et des études animales montrent qu'il pourrait diminuer l'oxygénation cérébrale en empêchant la vasodilatation cérébrale médiée par les récepteurs bêta 2.

Ces données conduisent donc à plutôt considérer l'utilisation d'un bêtabloquant de courte durée d'action en peropératoire, tel que l'esmolol.

### *Stratégie de ventilation*

Il existe très peu de données sur les interactions entre PaCO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub> peropératoire et l'incidence des AVC, toute conclusion sur une stratégie de ventilation préventive serait donc spéculative.

Cependant, il convient de prendre en considération certains éléments qui conduisent à penser que l'hypocapnie n'est pas souhaitable chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC périopératoire :

- L'hyperventilation peropératoire a de multiples effets indésirables systémiques, tels que la réduction de la compliance pulmonaire et la baisse de l'oxygénation par effet shunt, l'augmentation de la demande myocardique en oxygène alors que l'apport est diminué du fait d'une vasoconstriction coronaire, les arythmies, la baisse du débit sanguin cérébral.
- Bien qu'en théorie l'hyperventilation permettrait de redistribuer le débit sanguin du cerveau normal vers les zones ischémiques chez des animaux avec occlusion de l'artère cérébrale moyenne, cela ne se produit pas.
- Chez les patients ayant un AVC en dehors d'un contexte chirurgical, l'hypocapnie est associée à un plus mauvais pronostic neurologique que la normocapnie.

### *Hémorragie peropératoire et transfusion*

En chirurgie cardiaque, il est démontré que l'hémorragie et l'anémie sont liées au risque d'AVC périopératoire.

Dans une étude rétrospective portant sur 651 775 patients de chirurgie non cardiaque, non carotidienne et non neurologique, les patients qui recevaient plus de 4 concentrés globulaires avaient un risque augmenté de 2,5 fois de faire un AVC [78]. L'étude POISE a elle aussi retrouvé le saignement comme un facteur prédictif d'AVC postopératoire dans la population des patients à haut risque en chirurgie non cardiaque [53]. De plus, une étude récente a montré que chez les patients sous bêtabloquants, une anémie inférieure à 9 g/dL est associée à un risque plus élevé d'AVC. Il semble donc licite de recommander ce seuil dans ce contexte.

### *Gestion de la glycémie*

D'un côté, il est reconnu depuis longtemps que l'hyperglycémie a un impact négatif sur le pronostic neurologique après AVC [79], de l'autre, un contrôle glycémique strict augmente le risque d'hypoglycémie et ne serait pas bénéfique non plus [80]. Ainsi, la plupart des auteurs recommandent chez les patients à haut risque d'AVC périopératoire de monitorer la glycémie et de la traiter lorsqu'elle dépasse 150 mg/dL, avec pour cible 60-180 mg/dL.

## *Gestion de la pression artérielle*

L'hypotension peropératoire est fréquemment citée comme une cause d'AVC postopératoire. Il n'existe pourtant que peu de preuves de cette affirmation, dont l'étude est rendue difficile du fait de la diversité des définitions de l'hypotension et de l'incidence faible des AVC périopératoires, alors que l'incidence des hypotensions peropératoires est elle très élevée. Par ailleurs, les AVC ischémiques postopératoires surviennent le plus souvent après un intervalle asymptomatique, il est donc dans ce cas difficile d'impliquer l'hypotension peropératoire. De plus, parmi les AVC ischémiques périopératoires, les AVC jonctionnels sont rares en chirurgie non cardiaque, ce qui ne plaide pas en faveur du rôle de l'hypotension peropératoire dans leur physiopathologie.

L'étude POISE-1 en 2008 a cependant attiré l'attention sur son possible rôle, en montrant que les patients sous métoprolol présentaient significativement plus d'hypotension, qui elle même était associée à une mortalité et une incidence des AVC plus élevées [53]. Plus récemment, l'équipe de Bijker a montré dans une étude rétrospective cas-témoin de 48 241 patients, qu'une baisse peropératoire de la pression artérielle moyenne de plus de 30 % était associée à la survenue d'AVC postopératoire [81] ; cependant, l'odds ratio à 1.013 a une signification clinique limitée. L'équipe de Mashour a aussi retrouvé une association entre la baisse de la pression artérielle moyenne de 20, 30 et 40 % et la survenue d'un AVC [20].

L'hypotension posturale pourrait aussi jouer un rôle dans la survenue des AVC périopératoires. En 2005, Pohl et Cullen ont rapporté 4 cas d'ischémie cérébrale et spinale après chirurgie de l'épaule en position « transat » [82]. Depuis, beaucoup d'attention a été portée au risque de baisse de la pression de perfusion cérébrale dans cette position, d'autant plus que des lésions neurologiques peuvent survenir à des niveaux de pression artérielle mesurée, qui seraient considérés comme acceptables par beaucoup. En effet, si l'on considère un gradient de 15 à 30 cm entre la position du tensiomètre sur le bras et le tronc cérébral, et que la pression diminue de 0,8 mmHg par centimètre de gradient, alors la pression au niveau du tronc cérébral peut être inférieure de 12 à 24 mmHg à ce qui est mesuré. Et cette différence peut être encore augmentée si le brassard est placé aux membres inférieurs. L'hypotension « contrôlée » lors des chirurgies de l'épaule en position transat, encore parfois réclamée par les orthopédistes, doit donc être envisagée avec méfiance surtout chez les patients à risque d'AVC.



## **Conclusion**

L'AVC périopératoire en SSPI présente une incidence rare mais des conséquences graves pour les patients et leurs familles. Les avancées thérapeutiques récentes avec la thrombectomie nous offre la possibilité de traiter efficacement cette complication grave, ce qui impose d'avoir mis en place un protocole de dépistage ainsi qu'une organisation impliquant d'obtenir rapidement une imagerie cérébrale, et si besoin un transfert vers un plateau technique de NRI.

Les facteurs de risques et la prévention des AVC postopératoires sont de mieux en mieux décrits et permettent d'identifier a priori les malades nécessitant une surveillance intensive.

**Tableau 1 : Risque d'AVC postopératoire en fonction de la chirurgie d'après [15]**

<i>Type de chirurgie</i>	<i>Risque</i>
<i>Chirurgie générale</i>	<i>0,08 - 0,7 %</i>
<i>Chirurgie vasculaire périphérique</i>	<i>0,8 - 3 %</i>
<i>Chirurgie intracrânienne ou cervicale</i>	<i>4,8 %</i>
<i>Endartériectomie carotidienne</i>	<i>5,5 - 6.1 %</i>
<i>Pontage aorto-coronarien seul</i>	<i>1,4 - 3,8 %</i>
<i>Pontage aorto-coronarien + chirurgie valvulaire</i>	<i>7,4 %</i>
<i>Chirurgie valvulaire seule</i>	<i>4,8 - 8,8 %</i>
<i>Chirurgie de l'aorte</i>	<i>8,7 %</i>

**Tableau 2 : Facteurs de risque d'AVC postopératoire**

<i>Liés au patients</i>	<i>Liés à la procédure</i>
<i>Age &gt; 70 ans</i>	<i>Type et nature de la chirurgie</i>
<i>Sexe féminin</i>	<i>Type d'anesthésie : générale ou ALR</i>
<i>Antécédent d'AVC ou AIT</i>	<i>Durée de la chirurgie</i>
<i>Sténose carotidienne symptomatique</i>	<i>Durée de la CEC, clampage aortique</i>
<i>Antécédent d'insuffisance cardiaque</i>	<i>Manipulations aortiques</i>
<i>HTA</i>	<i>Arythmie, hypotension ou hypertension artérielle, hyperglycémie</i>
<i>Diabète</i>	
<i>Insuffisance rénale</i>	
<i>Athérome aortique</i>	

**Tableau 3: Echelle ROSIER (Recognition of Stroke in the Emergency Room)**

<i>Signes cliniques</i>	<i>Score</i>	
	<i>Oui : - 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>Y a-t-il eu perte de connaissance ou malaise ?</i>	<i>Oui : - 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>Y a-t-il eu des convulsions ?</i>	<i>Oui : - 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>Y a-t-il eu l'apparition des signes suivants :</i>		
<i>- une asymétrie faciale</i>	<i>Oui : + 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>- une faiblesse d'une bras</i>	<i>Oui : + 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>- une faiblesse d'une jambe</i>	<i>Oui : + 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>- un trouble de la parole</i>	<i>Oui : + 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>
<i>- un trouble visuel</i>	<i>Oui : + 1 pt</i>	<i>Non : 0 pt</i>

Le diagnostic d'AVC est peu probable si le total est < 0

**Tableau 4: score NIHSS**

<i>Intitulé</i>	<i>Cotation</i>	
<i>Vigilance</i>	0	- <i>Vigilance normale, réactions vives</i>
	1	- <i>Trouble léger de la vigilance : obnubilation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnantes</i>
	2	- <i>Coma ; réactions adaptées aux stimulations nociceptives</i>
	3	- <i>Coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice</i>
<i>Orientation</i> <i>(mois, âge)</i>	0	- <i>Deux réponses exactes</i>
	1	- <i>Une seule bonne réponse</i>
	2	- <i>Pas de bonne réponse</i>
<i>Commandes</i> <i>(ouverture des yeux,</i> <i>ouverture du poing)</i>	0	- <i>Deux ordres effectués</i>
	1	- <i>Un seul ordre effectué</i>
	2	- <i>Aucun ordre effectué</i>
<i>Oculomotricité</i>	0	- <i>Oculomotricité normale</i>
	1	- <i>Ophthalmoplégie partielle ou déviation réductible du regard</i>
	2	- <i>Ophthalmoplégie horizontale complète ou déviation forcée du regard</i>
<i>Champ visuel</i>	0	- <i>Champ visuel normal</i>
	1	- <i>Quadranopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale</i>
	2	- <i>Hémianopsie latérale homonyme franche</i>
	3	- <i>Cécité bilatérale ou coma</i>
<i>Paralysie faciale</i>	0	- <i>Motricité faciale normale</i>
	1	- <i>Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète)</i>

	2	- Paralyse faciale unilatérale centrale franche
	3	- Paralyse faciale périphérique ou diplégie faciale
Motricité membre supérieur	0	- Pas de déficit moteur proximal
	1	- Affaissement dans les 10 s, mais sans atteindre le plan du lit
	2	- Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 10 s sur le plan du lit
	3	- Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire
	4	- Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
	X	- Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
Motricité membre inférieur	0	- Pas de déficit moteur proximal
	1	- Affaissement dans les 5 s, mais sans atteindre le plan du lit
	2	- Effort contre la pesanteur, mais chute dans les 5 s sur le plan du lit
	3	- Pas d'effort contre la pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction...)
	4	- Absence de mouvement (aucune contraction volontaire)
	X	- Cotation impossible (amputation, arthrodèse)
Ataxie	0	- Pas d'ataxie
	1	- Ataxie pour un membre
	2	- Ataxie pour 2 membres ou plus
Sensibilité	0	- Sensibilité normale
	1	- Hypoesthésie minime à modérée
	2	- Hypoesthésie sévère ou anesthésie
Langage	0	- Pas d'aphasie

	1	- <i>Aphasie discrète à modérée : communication informative</i>
	2	- <i>Aphasie sévère</i>
	3	- <i>Mutisme ; aphasie totale</i>
<i>Dysarthrie</i>	0	- <i>Pas de dysarthrie</i>
	1	- <i>Dysarthrie discrète à modérée</i>
	2	- <i>Dysarthrie sévère</i>
	X	- <i>Cotation impossible</i>
<i>Extinction, négligence</i>	0	- <i>Pas d'extinction ni négligence</i>
	1	- <i>Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle.</i>
	2	- <i>Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle</i>

**Tableau 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients présentant un AVC ischémique à la phase aiguë pouvant bénéficier d'un traitement par rtPA intraveineux dans les 4H30 suivant le début des symptômes**

<b><i>Critères d'inclusion</i></b>
<i>Diagnostic d'AVC ischémique provoquant un déficit neurologique</i>
<i>Apparition des symptômes &lt; 4h30 avant le début du traitement</i>
<i>Age &gt; 18 ans</i>
<b><i>Critères d'exclusion</i></b>
<i>Traumatisme crânien, AVC dans les 3 mois précédents</i>
<i>Ponction artérielle incompressible de moins de 7 jours</i>
<i>Antécédent d'hémorragie intracrânienne, de néoplasie intracrânienne, de malformation artérioveineuse ou d'anévrisme intracrânien</i>
<i>Intervention chirurgicale intracérébrale ou spinale</i>
<i>Élévation de la pression artérielle systolique &gt; 185 mmHg ou diastolique &gt; 110 mmHg</i>
<i>Hémorragie interne active</i>
<i>Numération plaquettaire &lt; 100 000 / mm<sup>3</sup></i>
<i>Surdosage en héparine survenue dans les 48 heures précédentes</i>
<i>Anticoagulation efficace avec INR &gt; 1,7</i>
<i>Prise de NACO avec anticoagulation efficace vérifiée par les tests adéquats</i>
<i>Hypoglycémie &lt; 2,7 mmol/L</i>
<i>Hypodensité de plus d'un tiers d'un hémisphère (infarctus multilobaire)</i>
<b><i>Critères d'exclusion relatifs</i></b>
<i>Résolution spontanée des symptômes neurologiques</i>

*Grossesse*

*Crise initiale avec déficit postcritique*

*Intervention chirurgicale majeure ou traumatisme grave de moins de 2 semaines*

*Hémorragie digestive ou urinaire de moins de 3 semaines*

*Infarctus du myocarde de moins de 3 mois*



## Références

- [1] Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, Offord KP, Warner MA, Maxson PM, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. *Anesthesiology* 2000;92:425–32.
- [2] Perioperative Stroke and Associated Mortality after Noncardiac, Nonneurologic Surgery | *Anesthesiology* | ASA Publications n.d. <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1933494> (accessed December 24, 2016).
- [3] Sharifpour M, Moore LE, Shanks AM, Didier TJ, Kheterpal S, Mashour GA. Incidence, predictors, and outcomes of perioperative stroke in noncarotid major vascular surgery. *Anesth Analg* 2013;116:424–34. doi:10.1213/ANE.0b013e31826a1a32.
- [4] Mrkobrada M, Hill MD, Chan MTV, Sigamani A, Cowan D, Kurz A, et al. Covert stroke after non-cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2016;117:191–7. doi:10.1093/bja/aew179.
- [5] Mashour GA, Moore LE, Lele AV, Robicsek SA, Gelb AW. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care\*. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26:273–85. doi:10.1097/ANA.000000000000087.
- [6] Ng JLW, Chan MTV, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology* 2011;115:879–90. doi:10.1097/ALN.0b013e31822e9499.
- [7] Likosky DS, Marrin CAS, Caplan LR, Baribeau YR, Morton JR, Weintraub RM, et al. Determination of etiologic mechanisms of strokes secondary to coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2003;34:2830–4. doi:10.1161/01.STR.0000098650.12386.B3.
- [8] Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients - *The Annals of Thoracic Surgery* n.d. [http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(02\)04370-9/abstract](http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(02)04370-9/abstract) (accessed December 24, 2016).
- [9] Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction

following cardiac surgery. *Chest* 2005;128:229–36. doi:10.1378/chest.128.1.229.

[10] Páramo JA, Rifón J, Llorens R, Casares J, Paloma MJ, Rocha E. Intra- and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Haemostasis* 1991;21:58–64.

[11] Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, Offord KP, Warner MA, Maxson PM, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke. *Anesthesiology* 2000;92:425–32.

[12] Charlesworth DC, Likosky DS, Marrin CAS, Maloney CT, Quinton HB, Morton JR, et al. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:436–43.

[13] Likosky DS, Caplan LR, Weintraub RM, Hartman GS, Malenka DJ, Ross CS, et al. Intraoperative and postoperative variables associated with strokes following cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2004;7:E271-276. doi:10.1532/HSF98.20041035.

[14] van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Hill SE, Grocott HP, Phillips-Bute B, Smith PK, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part II. Neurologic outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1077–83.

[15] Hogue CW, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999;100:642–7.

[16] Gerraty RP, Gates PC, Doyle JC. Carotid stenosis and perioperative stroke risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery. *Stroke* 1993;24:1115–8.

[17] Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, Bell PRF. Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass:a Critical Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2002;23:283–94. doi:10.1053/ejvs.2002.1609.

[18] Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794–801. doi:10.1212/01.wnl.0000176036.07558.82.

[19] Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, Shaefi S, Berman MF. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes.

Anesthesiology 2009;110:231–8. doi:10.1097/ALN.0b013e318194b5ff.

[20] Mashour GA, Sharifpour M, Freundlich RE, Tremper KK, Shanks A, Nallamothu BK, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2013;119:1340–6. doi:10.1097/ALN.0b013e318295a25f.

[21] Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004476. doi:10.1002/14651858.CD004476.pub2.

[22] Ashes C, Judelman S, Wijeyesundera DN, Tait G, Mazer CD, Hare GMT, et al. Selective  $\beta$ 1-antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology* 2013;119:777–87. doi:10.1097/ALN.0b013e3182a17f12.

[23] Schietroma M, Carlei F, Mownah A, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, et al. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2004;18:1090–6. doi:10.1007/s00464-003-8819-0.

[24] Smith CJ, Emsley HCA, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* 2004;4:2. doi:10.1186/1471-2377-4-2.

[25] Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575–9.

[26] Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med* 2008;10:258.

[27] Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke* 2011;42:2509–14. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611905.

[28] Khafagy H, Hussein N, Madkour M, Mahmoud O, Mansour A, Yussif M, et al. Perioperative effects of anesthesia and surgery on inflammation-coagulation interaction. *Life Sciences* 2014;11:900–6.

- [29] Devereaux PJ, Chan M, Eikelboom J. Major Vascular Complications in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery: Magnitude of the Problem, Risk Prediction, Surveillance, and Prevention. *Evidence-Based Cardiology*, John Wiley & Sons, Ltd; 2010, p. 47–62. doi:10.1002/9781444309768.ch5.
- [30] Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:472–8.
- [31] Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010;8:884–90. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03781.x.
- [32] Likosky DS, Caplan LR, Weintraub RM, Hartman GS, Malenka DJ, Ross CS, et al. Intraoperative and postoperative variables associated with strokes following cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2004;7:E271-276. doi:10.1532/HSF98.20041035.
- [33] McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, Baker AJ, Stewart DJ, Tsui AKY, et al. Increased expression of HIF-1alpha, nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R403-414. doi:10.1152/ajpregu.00403.2006.
- [34] Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. THE CARDIAC OUTPUT IN PATIENTS WITH CHRONIC ANEMIA AS MEASURED BY THE TECHNIQUE OF RIGHT ATRIAL CATHETERIZATION. *J Clin Invest* 1945;24:332–6. doi:10.1172/JCI101610.
- [35] Ragoonanan TE, Beattie WS, Mazer CD, Tsui AKY, Leong-Poi H, Wilson DF, et al. Metoprolol reduces cerebral tissue oxygen tension after acute hemodilution in rats. *Anesthesiology* 2009;111:988–1000. doi:10.1097/ALN.0b013e3181b87f0e.
- [36] El Beheiry MH, Heximer SP, Voigtlaender-Bolz J, Mazer CD, Connelly KA, Wilson DF, et al. Metoprolol impairs resistance artery function in mice. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111:1125–33. doi:10.1152/jappphysiol.01340.2010.
- [37] Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome The NINDS rt-PA Stroke Study. *Neurology* 2000;55:1649–55.

- [38] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695–703. doi:10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
- [39] Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4:727–34. doi:10.1016/S1474-4422(05)70201-5.
- [40] Sun Z, Yue Y, Leung CCH, Chan MTV, Gelb AW, Study Group for Perioperative Stroke In China (POSIC). Clinical diagnostic tools for screening of perioperative stroke in general surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2016;116:328–38. doi:10.1093/bja/aev452.
- [41] Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864–70.
- [42] Donahue J, Wintermark M. Perfusion CT and acute stroke imaging: foundations, applications, and literature review. *J Neuroradiol* 2015;42:21–9. doi:10.1016/j.neurad.2014.11.003.
- [43] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–31. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [44] Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138–47. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
- [45] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947. doi:10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [46] Brinjikji W, Murad MH, Rabinstein AA, Cloft HJ, Lanzino G, Kallmes DF. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular acute ischemic stroke treatment: a

systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:525–9. doi:10.3174/ajnr.A4159.

[47] Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson J-E, Rosengren L, Sundeman H, Reinsfelt B, et al. Hypotension During Endovascular Treatment of Ischemic Stroke Is a Risk Factor for Poor Neurological Outcome. *Stroke* 2015;46:2678–80. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009808.

[48] Ng JLW, Chan MTV, Gelb AW. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology* 2011;115:879–90. doi:10.1097/ALN.0b013e31822e9499.

[49] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires* 2008;33:S70–1. doi:10.1016/j.jmv.2008.07.036.

[50] Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996;92:479–85.

[51] Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery | *NEJM* n.d. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401105> (accessed August 22, 2018).

[52] Recommandations-Bon usage des antiplaquettaires-HAS2012 n.d.

[53] POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47. doi:10.1016/S0140-6736(08)60601-7.

[54] Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003611. doi:10.1002/14651858.CD003611.pub3.

[55] Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AFL, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003;107:1848–51. doi:10.1161/01.CIR.0000066286.15621.98.

- [56] Beta-blockers and statins are individually associated with reduced mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172933> (accessed August 22, 2018).
- [57] Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leão P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004;39:967–75; discussion 975-976. doi:10.1016/j.jvs.2004.01.004.
- [58] 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275430> (accessed August 22, 2018).
- [59] Krishnan B, Vakil KP, Sankar A, Duprez D, Benditt DG. Impact of pre-operative statin use on risk of mortality and early atrial fibrillation after heart transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:628–32. doi:10.1111/ctr.12729.
- [60] Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617. doi:10.1161/01.STR.0000199147.30016.74.
- [61] Das SK, Brow TD, Pepper J. Continuing controversy in the management of concomitant coronary and carotid disease: an overview. *Int J Cardiol* 2000;74:47–65.
- [62] Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients | NEJM n.d. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa040127> (accessed August 23, 2018).
- [63] Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:1–19. doi:10.1016/j.ejvs.2008.11.006.
- [64] Hobson RW, Mackey WC, Ascher E, Murad MH, Calligaro KD, Comerota AJ, et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2008;48:480–6. doi:10.1016/j.jvs.2008.05.036.

- [65] Blacker DJ, Flemming KD, Link MJ, Brown RD. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 2004;79:223–9. doi:10.4065/79.2.223.
- [66] Memtsoudis SG, Sun X, Chiu Y-L, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology* 2013;118:1046–58. doi:10.1097/ALN.0b013e318286061d.
- [67] Mortazavi SMJ, Kakli H, Bican O, Moussouttas M, Parvizi J, Rothman RH. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence, predictors, and outcome. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:2095–101. doi:10.2106/JBJS.I.00940.
- [68] Myles PS, Chan MTV, Kaye DM, McIlroy DR, Lau C-W, Symons JA, et al. Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function. *Anesthesiology* 2008;109:657–63. doi:10.1097/ALN.0b013e31818629db.
- [69] Nitrous oxide anesthesia and plasma homocysteine in adolescents. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680854> (accessed August 23, 2018).
- [70] Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156–60.
- [71] Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000;91:1073–9.
- [72] Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;107:221–31. doi:10.1097/01.anes.0000270723.30772.da.
- [73] Pinkerton JA. EEG as a criterion for shunt need in carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2002;16:756–61. doi:10.1007/s10016-001-0208-3.
- [74] Fielmuth S, Uhlig T. The role of somatosensory evoked potentials in detecting cerebral ischaemia during carotid endarterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:648–56. doi:10.1017/S0265021508003967.
- [75] Manninen P, Sarjeant R, Joshi M. Posterior tibial nerve and median nerve



somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy. *Can J Anaesth* 2004;51:937–41. doi:10.1007/BF03018896.

[76] Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007;104:51–8. doi:10.1213/01.ane.0000246814.29362.f4.

[77] Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004;7:E376–381. doi:10.1532/HSF98.20041062.

[78] Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:207–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326.

[79] Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67–71.

[80] Rosso C, Corvol J-C, Pires C, Crozier S, Attal Y, Jacqueminet S, et al. Intensive versus subcutaneous insulin in patients with hyperacute stroke: results from the randomized INSULINFARCT trial. *Stroke* 2012;43:2343–9. doi:10.1161/STROKEAHA.112.657122.

[81] Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KGM, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology* 2012;116:658–64. doi:10.1097/ALN.0b013e3182472320.

[82] Pohl A, Cullen DJ. Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: a case series. *J Clin Anesth* 2005;17:463–9. doi:10.1016/j.jclinane.2004.09.012.