

A PROPOS D'UNE ANALYSE RÉTROSPECTIVE PARUE DANS LANCET SUR LES BÉNÉFICES DE LA CHIRURGIE DES STÉNOSES CAROTIDIENNES SYMPTOMATIQUES L'importance de définir ce dont on parle

H. VANDAMME (1), R. LIMET (1)

RÉSUMÉ : Il nous a paru important, à une époque où est ravivée une certaine controverse à propos de sténoses carotidiennes, de rapporter, de façon résumée, l'important article de Rothwell et Barnett, publié dans Lancet (1). Les auteurs ont revu les deux grandes études randomisées (NASCET, ECST) ainsi que la modeste étude de VA-309, toutes trois comparant les effets de la thrombo-endartériectomie carotidienne et du traitement médical d'une sténose symptomatique de l'artère carotide interne cervicale. Les résultats de ces trois études ont été regroupés après uniformisation des critères de sténose et de symptomatologie neurologique. Cette analyse concerne 6.092 patients, et un suivi de 35.000 années-patients.

Le bénéfice de la chirurgie n'est que marginal pour les sténoses symptomatiques modérées (50 à 69 %), la réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans est de 4,6 %; le bénéfice est plus évident pour les sténoses serrées (70 à 99 %) où la réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans est de 16 %. Par contre, il n'y a pas de bénéfice net démontré pour l'endartériectomie carotidienne des sténoses subocclusives (99 %) où on ne met en évidence que tardivement une opacification de la carotide interne en aval; ici la réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans est négative (- 1,7 %).

MOTS-CLÉS : Sténose carotidienne – Endartériectomie carotidienne – Artère carotide interne – Accident cérébro-vasculaire – Accident ischémique transitoire

INTRODUCTION

Les trois études [VA-309 (2) (189 patients), ECST (3) (3.018 patients), NASCET (4) (2.885 patients)], publiées au cours des quinze dernières années, comparent le traitement médical optimal seul, *versus* l'endartériectomie carotidienne pour sténose symptomatique de la carotide interne proximale. Les symptômes considérés sont les suivants : AIT (64 % dans NASCET, 73 % dans ECST), AVC mineur (31 % dans NASCET, 22 % dans ECST) ou amaurose fugace (5 % dans les deux séries). Dans la revue LANCET, Rothwell et Barnett tentent une synthèse de ces études randomisées après une analyse comparée des critères cliniques et angiographiques utilisés dans ces trois études (1).

En effet, il existe de sérieuses divergences entre les études américaines (VA-309 NASCET) et l'étude européenne (ECST); l'étude européenne ne constate aucun bénéfice pour la chir-

ANALYSIS OF POOLED DATA FROM THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS OF ENDARTERECTOMY FOR SYMPTOMATIC CAROTID STENOSIS

SUMMARY : It is important to establish clear definitions concerning carotid artery disease, a topic that recently regained widespread interest in medical literature. Therefore, we summarize a paper of Rothwell and Barnett, recently published in the Lancet 2003 (1).

In their analysis, the data of three randomized trials, comparing carotid endarterectomy to optimal medical therapy alone for a symptomatic internal carotid artery stenosis, were pooled after standardization of the measurement of the degree of stenosis and redefinition of the outcome events, to achieve comparability of the results of each trial. This analysis concerns 6092 patients with 35,000 patient-years of follow-up. Surgery offers a marginal benefit for patients with a moderate (50-69 %) symptomatic carotid artery stenosis (absolute risk reduction of 4.6 % for subsequent ipsilateral stroke at 5 years). Surgery is highly beneficial for patients with a symptomatic 70-99 % stenosis (absolute risk reduction of 16 % for ipsilateral stroke at 5 years). The benefit is uncertain for a symptomatic "near occlusion" (99 % with retarded opacification of the distal internal carotid artery) : absolute risk reduction of -1.7 % for ipsilateral stroke at 5 years).

KEYWORDS : Carotid artery stenosis – Carotid endarterectomy – Internal carotid artery - Surgery – stroke – Transient neurological deficit

rurgie des sténoses modérées (50 à 69 %), contrairement à l'étude NASCET, selon laquelle l'endartériectomie carotidienne diminue de 6,5% le risque absolu d'AVC ipsilatéral à 5 ans.

La première cause de divergence s'explique par les critères différents d'estimation du degré de la sténose dans les deux études. Les investigateurs de l'ECST ont calculé le pourcentage de sténose en référant le diamètre interne minimal au diamètre externe du bulbe carotidien, alors que l'étude NASCET calcule la sténose en faisant le rapport du diamètre minimal de la carotide interne sur le diamètre de la carotide interne d'aval redevenue normale. En pratique, ces différences de mesure entraînent une surévaluation des degrés de sténose présentés dans l'étude ECST. C'est ainsi qu'une sténose de 85 % dans l'étude ECST correspond à une sténose de 70 % dans l'étude NASCET. Une sténose considérée comme significative (70 %) dans l'étude ECST, ne l'est pas dans l'étude NASCET, car 70 % selon les critères ECST correspond à 40 % selon les critères NASCET. De façon à pouvoir intégrer les résultats des deux

(1) Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU Sart Tilman, Liège.

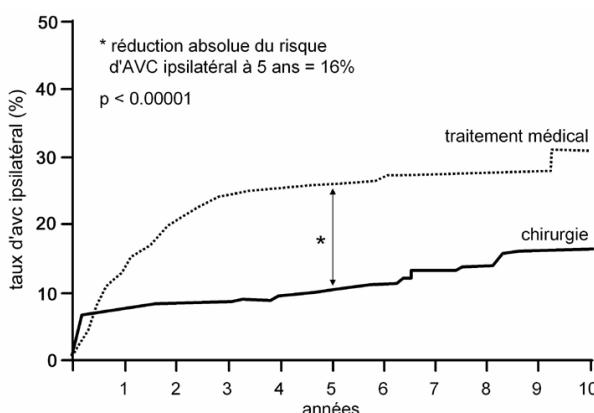


Figure 1 : Courbes actuarielles de survenue d'AVC (mineur ou majeur) ipsilatéral, lors du suivi de sténoses carotidiennes symptomatiques de 70 à 99 %, versus les sténoses traitées médicalement. Dans le groupe des opérés, la morbidité neurologique opératoire et la mortalité opératoire sont aussi pris en compte (courbe légèrement moins favorable les premiers mois). A 5 ans, le risque d'AVC du groupe des opérés est de 16 % inférieur à celui des traités médicalement. (Rothwell et al. , Lancet 2003, 361 : 107-116)

études, les auteurs de l'article du Lancet se sont livrés à un travail considérable pour uniformiser le degré de sténose; ils ont revu toutes les angiographies carotidiennes de l'étude ECST et ont redéfini leur degré de sténose suivant la méthode NASCET.

La deuxième cause de divergence concerne la définition même de l'AVC; alors que les études NASCET et VA-309 considèrent comme un AVC tout déficit cérébrovasculaire d'une durée supérieure à 24 heures, l'étude européenne ne retient comme AVC que les accidents d'une durée supérieure à 7 jours. Afin de pouvoir intégrer les résultats des études, c'est le critère d'AVC défini dans l'étude NASCET qui a été retenu pour ré-analyser les données.

Cette méta-analyse de 6092 patients porteurs de lésion carotidienne symptomatique montre,



Figures 2 A : Sténoses symptomatiques ultra-serrées de la carotide interne proximale pour lesquelles la chirurgie offre le plus grand bénéfice (réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans de 32,4 %)

après les réajustements définis plus haut, que les résultats des trois études sont comparables et équivalents. Il y a donc un bénéfice net à opérer une sténose symptomatique de 70 à 99 % (critère NASCET). Ce bénéfice est estimé à une réduction absolue de 15,9 % du risque d'AVC ipsilatéral (mineur et majeur) à 5 ans, par rapport au seul traitement médical optimal (figure 1). Ce bénéfice croît avec le degré de sténose : la réduction absolue du risque de 15,8 % pour une sténose de 70 à 79 %, est de 17,7 % pour les sténoses de 80 à 89 %, et atteint 32,4 % pour les sténoses de 90 à 99 % (figures 2 A et 2 B). Pour les sténoses modérées (50 à 69 %, suivant les critères NASCET), le bénéfice est moins sensible : il existe tout au plus une réduction absolue de 4,6 % du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans. En dessous de 50 %, la chirurgie n'offre aucun avantage par rapport au traitement médical.

Cette analyse souligne aussi que les lésions subocclusives avec opacification tardive en aval de la carotide interne [ce qu'on appelle une «quasi-occlusion» (figure 3)] ont un risque spontané d'AVC inférieur aux sténoses de 70 à 99 % sous traitement médical (15 % contre 25 % à 5 ans). Il n'y a pas de bénéfice à opérer de telles sténoses subocclusives; ceci paraît paradoxal et traduit sans doute le fait qu'en matière de sténoses subocclusives, «le mal est déjà fait». Nous nous écartons ici des auteurs pour dire que cette conclusion doit être modulée en fonction de l'état clinique : il est clair que la sténose quasi occlusive qui accompagne l'ictus *ingravescens* doit être opérée et de façon urgente.

DISCUSSION

Cette analyse démontre la cohérence des résultats des trois études randomisées, compa-



Figures 2 B : Sténoses symptomatiques ultra-serrées de la carotide interne proximale pour lesquelles la chirurgie offre le plus grand bénéfice (réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral à 5 ans de 32,4 %)

rant la chirurgie au traitement médical pour des sténoses carotidiennes symptomatiques. Si les chiffres bruts de l'étude ECST semblent moins probants que les résultats de l'étude NASCET [réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral de 6,5 % (ECST) *versus* 16,2 % (NASCET) pour les sténoses symptomatiques de 70 à 99 %] c'est principalement la conséquence de la divergence des méthodes de mesure du degré de la sténose. L'étude ECST surestime le degré de sténose, par comparaison avec l'étude NASCET. Après uniformisation des méthodes de mesure de sténose, les résultats se rapprochent : 18,7 % de réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral dans l'étude ECST *versus* 16,4 % dans l'étude NASCET. Combinant les trois études (ECST, NASCET, VA-309), après uniformisation des critères, l'effet bénéfique de la thrombo-endartérectomie carotidienne se définit par une réduction absolue de 15,9 % du risque d'AVC ipsilatéral ultérieur à un suivi de 5 ans. Cette analyse confirme donc qu'il est justifié de proposer une endartérectomie carotidienne pour une sténose symptomatique de 70 à 99 %. Il faut alors opérer six patients pour éviter un AVC ipsilatéral, mineur ou majeur, sur un suivi de 5 ans. Pour la prévention du seul AVC majeur ou fatal, sur un suivi de 5 ans, il faut opérer 14 patients. Le bénéfice est moindre pour les sténoses de 50 à 69 % : il faut ici opérer 22 patients pour la prévention d'un seul AVC ipsilatéral (mineur ou majeur) à 5 ans.

Cet article a le mérite de standardiser les critères d'estimation du degré de sténose et de définition de l'AVC, tant pour l'estimation du bénéfice postopératoire que du risque opératoire. En effet, le chiffre de mortalité-morbidité neurologique combiné postopératoire de 7 % rapporté (5,8 % dans l'étude NASCET, 7,5 % dans l'étude ECST), semble élevé. Il s'explique par le fait que, bien que la seule mortalité opératoire soit inférieure à 1 % à 30 jours (0,9 %), la morbidité neurologique de 6 % fait monter le taux combiné mortalité-morbidité à 7 %. Le déficit neurolo-

gique considéré ici est celui qui a une durée supérieure à 24 heures. Cependant, la majorité de ces déficits neurologiques sont mineurs et spontanément résolutifs, sans laisser de séquelle clinique ou scannographique. Beaucoup de travaux relatant les résultats de la chirurgie carotidienne ne prennent en compte que les déficits postopératoires permanents, et assurément, on doit exiger qu'ils soient inférieurs à 2 %.

D'un autre point de vue, les mêmes auteurs ont souligné l'importance d'opérer la carotide symptomatique dans un délai bref après la survenue des symptômes neurologiques révélateurs (AIT, AVC mineur, amaurose fugace) (6). Dans l'étude ECST, le délai moyen entre le déficit neurologique et la randomisation est de 45 jours, *versus* 36 jours dans l'étude NASCET. Pour près de 60 % des patients randomisés, le délai dépasse les deux mois. Entre la randomisation et la chirurgie, le délai est de six jours en moyenne. Le risque d'AVC consécutif à un AIT diminue considérablement après le premier mois (7). On comprend, dès lors, qu'opérer à plus d'un mois de délai après l'AIT, est moins bénéfique qu'opérer dans les deux semaines. Les patients qui ont été randomisés à plus d'un mois de leur AIT, ont peu de risque d'AVC ultérieur, car ils ont dépassé la période dangereuse. Le bénéfice d'opérer une sténose de 70 à 99 % dans les deux semaines se monte à 30,2 % de réduction absolue du risque d'AVC ipsilatéral (mortalité-morbidité opératoire comprises), mais ce bénéfice se réduit à 17,2 % pour les thrombo-endartérectomies réalisées après 2 semaines et à 11,4 % après un mois. En d'autres termes, si on opère tôt (dans les deux semaines), il suffit d'opérer trois patients pour prévenir un AVC ipsilatéral, mais si on postpose l'opération à un mois ou plus, il faut opérer neuf patients pour prévenir un AVC ipsilatéral. Incidemment, on démontre qu'il n'est pas dangereux d'opérer la carotide à moins de deux semaines après un AVC mineur (risque opératoire comparable à celui de ceux opérés après AIT).

De même, les lésions (70 à 90 %) qui présentent le plus haut risque sans chirurgie sont celles associées à une occlusion controlatérale (risque d'AVC ipsilatéral de 69 % à deux ans!) (8) et celles qui sont ulcérées (figure 4) (risque d'AVC ipsilatéral à cinq ans de 52 %) (9). Le bénéfice de la chirurgie est, dès lors, plus grand pour de telles lésions. La chirurgie réduit le risque d'AVC ipsilatéral (mineur et majeur) de 69 à 22 % à deux ans pour les sténoses serrées (70 à 99 %) associées à une occlusion de la carotide controlatérale, et de 52 à 23 % pour les sténoses serrées et ulcérées.

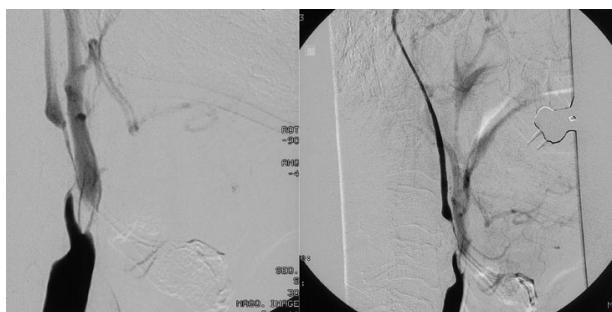


Figure 3 : Sténose subocclusive (quasi-occlusion) de la carotide interne pour laquelle la chirurgie n'est pas bénéfique.

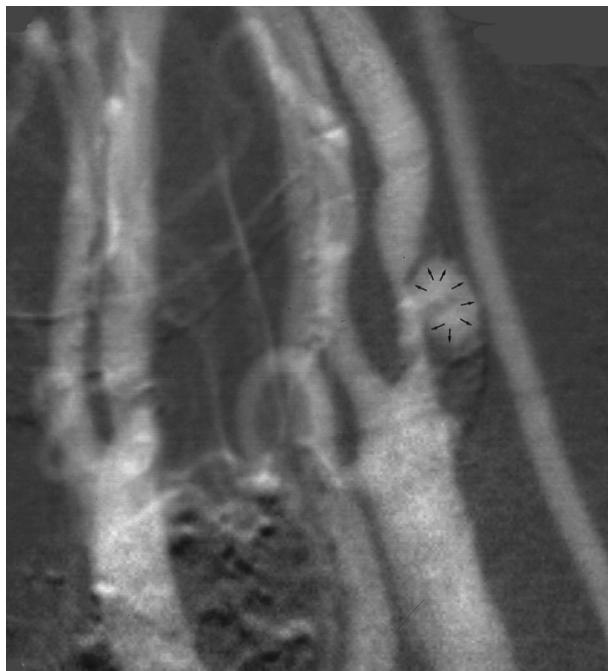


Figure 4 : Sténose serrée et ulcérée de la carotide interne, caractérisée par un risque élevé d'AVC ipsilatéral (52 % à 5 ans).

CONCLUSIONS

Les lésions carotidiennes seraient à l'origine d'à peu près deux tiers des accidents cérébrovasculaires; les autres sont d'origine embolique cardiaque, hémorragique et autres. Le risque d'AVC augmente avec le degré de sténose. Les études randomisées, dont les résultats ont été largement diffusés, démontrent que la chirurgie carotidienne est bénéfique pour les sténoses symptomatiques de 50 % ou plus. Ce bénéfice va croissant à mesure que le degré de sténose augmente : entre 70 et 99 %, le bénéfice absolu est d'une économie de 16 % d'AVC ipsilatéral, mineur ou majeur, à 5 ans; apparente dès la première année du suivi, elle atteint un maximum à trois ans et persiste à long terme (suivi jusqu'à huit ans). Ce bénéfice de la thrombo-endartériectomie carotidienne n'est obtenu qu'en cas de mortalité opératoire inférieure à 1% et de morbidité neurologique postopératoire à 30 jours inférieure à 6% si l'on y inclut les accidents mineurs réversibles, inférieure à 1% si l'on ne considère que les accidents majeurs définitifs.

Outre les informations pratiques que nous apporte cette analyse fouillée, elle nous donne un nouvel exemple de ce qu'il est primordial de définir clairement et préalablement ce dont on veut discuter.

Il reste la question de l'attitude à adopter face à une sténose carotidienne asymptomatique. Les résultats favorables de la thrombo-endartériectomie carotidienne pour les sténoses symptomatiques ne peuvent pas être invoqués pour justifier la chirurgie des lésions asymptomatiques. Les auteurs aborderont cette controverse dans un prochain article dans ce journal.

RÉFÉRENCES

1. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikow S, Fox A, et al.— Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003, **361**, 107-116.
2. Mayberg M, Wilson E, Yatsu F, et al.— For the Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischaemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA*, 1991, **266**, 3289-94.
3. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.— Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis. Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*, 1998 **351**, 1379-1387.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists' Collaborative Group.— The final results of the NASCET trial. *N Eng J Med*, 1998, **339**, 1415-1425.
5. Barnett HJ, Taylor D, Eliasziw M, et al.— Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic, moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial collaborators. *N Eng J Med*, 1998, **339**, 1415-25.
6. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikow S, et al.— Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischaemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*, 2004, **35**, 2855 - 2861
7. Eliasziw M, Kennedy J, Hill M, et al.— Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*, 2004, **170**, 1105 - 1109
8. Gasecki A, Eliasziw M, Fergusson G, et al.— Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion. Results from NASCET. *J Neurosurg*, 1995, **83**, 778 - 782
9. Eliasziw M, Streifler J, Fox A, et al.— Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. NASCET trial. *Stroke*, 1994, **25**, 304 - 308.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, Hôpital Universitaire de Liège, CHU du Sart-Tilman, 4000 Liège.
E mail : hvandamme@chu.ulg.ac.be