

Meilleur traitement médical seul ou associé à endartériectomie carotidienne ou stent carotidien en cas de sténose asymptomatique de l'artère carotide ?

Référence

Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:877-88. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB. Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne associée au meilleur traitement médical ou d'un stent de l'artère carotide associé au meilleur traitement médical par rapport au seul meilleur traitement médical chez les patients présentant une sténose carotidienne asymptomatique dans des conditions d'interventions médicamenteuses et de modification du mode de vie conformes aux recommandations actuelles ?

Contexte

Minerva, en 2005, a rapporté une méta-analyse (1,2) confirmant, en cas de sténose symptomatique, l'intérêt d'une endartériectomie chez les patients présentant une sténose carotidienne symptomatique d'au moins 50%, avec un bénéfice marginal en cas de sténose de 50-69% et un bénéfice important en cas de sténose $\geq 70\%$ mais sans bénéfice en cas de sténose subocclusive (quasi complète). Analysée la même année, une autre étude (3,4) a montré un bénéfice d'une endartériectomie carotidienne chez des patients âgés de moins de 75 ans, asymptomatiques et présentant une sténose estimée par écho Duplex à plus de 70% (sans différence notable de bénéfice suivant le degré de sténose dans l'intervalle de 70 à 99%). Ce bénéfice n'apparaît qu'après un certain délai (suivi moyen de 3,4 ans dans l'étude), en raison du risque opératoire, dépendant, entre autres, de l'expérience du chirurgien dans le domaine. Analysée avec dix ans de suivi, la même étude (5,6) a confirmé à plus long terme le bénéfice potentiel d'une endartériectomie carotidienne chez des patients de moins de 75 ans asymptomatiques, avec une sténose $> 60\%$, en termes d'AVC ischémiques pour autant que leur risque de développer un AVC (qui peut être diminué par des traitements médicamenteux) soit plus important que le risque opératoire et leur espérance de vie supérieure à 10 ans. Le bénéfice du dépistage des sténoses asymptomatiques reste cependant à déterminer. Une nouvelle étude randomisée (7) a été conduite par un groupe de langue allemande pour déterminer l'intérêt de l'endartériectomie ou du stent en cas de sténose carotidienne asymptomatique en association avec un traitement médical basé sur les recommandations actuelles.

Résumé

Population étudiée

- patients âgés de 50 à 85 ans
- sténose (critères échographiques) asymptomatique de l'artère carotide commune distale ou de l'artère carotide interne extra-crânienne $\geq 70\%$ selon les critères de l'European Carotid Surgery Trial (ECST), ou équivalent à au moins 50 à 99% selon les critères de l'essai nord-américain d'endartériectomie symptomatique carotidienne (NASCET)
- consentement éclairé écrit.

Protocole d'étude

- il s'agit d'un essai randomisé, multicentrique, ouvert, de phase III, conduit dans 36 centres d'étude en Autriche, en Allemagne et en Suisse, avec 3 bras :
 - endartériectomie carotidienne associée au meilleur traitement médical (bras 1)
 - stent de l'artère carotide associé au meilleur traitement médical (bras 2)
 - meilleur traitement médical seul (bras 3).

Critères de jugement

- critères de jugement primaires :
 - innocuité : tout AVC ou décès quelle qu'en soit la cause dans les 30 jours suivant l'intervention
 - efficacité : incidence cumulée de tout AVC (ischémique ou hémorragique) ou décès quelle qu'en soit la cause dans les 30 jours, ou de tout AVC ischémique ipsilatéral dans les 5 ans
- critères de jugement secondaires :
 - dans les 30 jours :
 - tout AVC (ischémique ou hémorragique)
 - décès toutes causes confondues; tout AVC ischémique
 - AVC ischémique ipsilatéral
 - AVC ipsilatéral invalidant
 - tout AVC invalidant ou décès
 - tout AVC, décès toutes causes confondues ou infarctus du myocarde
 - taux d'infarctus du myocarde à 30 jours après la procédure pour les deux premiers bras
 - défaillance technique de l'intervention
 - à 5 ans :
 - tout AVC ischémique ou hémorragique
 - tout AVC ischémique
 - AVC ischémique ipsilatéral (accident vasculaire cérébral dans le territoire de l'artère carotide traitée)
 - tout AVC invalidant
 - AVC ipsilatéral invalidant
 - décès toutes causes confondues
 - tout AVC ischémique ou décès vasculaire
 - resténose (sténose récurrente d'au moins 70% selon les critères échographiques ECST [environ 50% selon les critères NASCET]) chez les patients ayant eu une intervention.

Résultats

- les auteurs n'ont pas recruté le nombre de patients prévu (n=1620), en raison de la lenteur du recrutement et des restrictions de financement, et ce malgré la transformation en cours d'étude de l'essai à 3 bras (SPACE-2) en 2 essais à 2 bras (SPACE-2a : bras 1 contre bras 3 et SPACE-2b : bras 2 contre bras 3) ; au total, ils ont recruté 513 patients en dix ans (2009 à 2019) : 203 (40%) pour le bras 1 (172 de SPACE-2 et 31 de SPACE-2a), 197 (38%) pour le bras 2 (172 de SPACE-2 et 25 de SPACE -2b) et 113 (22%) pour le bras 3 (57 de SPACE-2, 29 de SPACE-2a et 27 de SPACE-2b) ; l'âge médian des participants était de 70 ans et 381 (74%) étaient de sexe masculin
- critères de jugement primaire (efficacité) : l'incidence cumulée de tout AVC ou décès quelle qu'en soit la cause dans les 30 jours ou de tout AVC ischémique homolatéral dans les 5 ans (critère d'évaluation principal) a été de 2,5% (avec IC à 95% de 1,0 à 5,8%) dans le bras 1 (endartériectomie), 4,4% (avec IC à 95% de 2,2 à 8,6%) dans le bras 2 (stent), et 3,1% (avec IC à 95% de 1,0 à 9,4) dans le bras 3 (traitement médical) ; la différence entre les groupes de traitement n'était pas significative (p=0,62)

- critères de jugement secondaires : aucune différence significative observée sauf pour le taux de resténose d'au moins 70% : significativement augmenté avec le stent à 10,2% (avec IC à 95% de 6,6 à 15,8%) par rapport à l'endartériectomie à 3,2% (avec IC à 95% de 1,5 à 7,1%) avec un HR de 3,19 (avec IC à 95% de 1,27 à 8,04) ; p=0,0138
- innocuité : dans le bras 1 et 2, cinq AVC et zéro décès sont survenus dans les 30 jours suivant la procédure ; au cours de la période de suivi de 5 ans, trois AVC homolatéraux sont survenus dans les bras 2 et 3, aucun dans le bras 1.

Conclusion des auteurs

L'endartériectomie carotidienne ou le stent carotidien ne se sont pas avérés supérieurs au seul traitement médical en ce qui concerne le risque d'AVC ou de décès dans les 30 jours ou d'AVC ipsilatéral au cours de la période d'observation de 5 ans. En raison de la petite taille de l'échantillon, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par des fonds publics (German Federal Ministry of Education et Research and the German Research Foundation) et émanant de l'industrie (Boehringer Ingelheim et Boston Scientific).

Conflit d'intérêt des auteurs

Les auteurs ne rapportent pas de conflit d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée à 3 bras basée sur un protocole méthodologiquement bien construit, avec une analyse en intention de traitement et des considérations statistiques bien définies a priori. En cas d'efficacité des procédures interventionnelles (stent ou endartériectomie) sur le seul traitement médical, une analyse de non-infériorité évaluant les deux types d'intervention devait être conduite. Dans la première étape, pour réduire à 6,4% le risque de base calculé à 11,8 par l'intervention, avec une significativité globale de 5% et une puissance de 90%, il fallait recruter 1620 patients. Malgré la prévalence importante des sténoses carotidiennes en Allemagne, les investigateurs n'ont pas pu inclure le nombre requis de patients. Vu la lenteur du recrutement, et malgré un changement de design (l'essai à 3 bras a été transformé en deux essais à 2 bras comme expliqué plus haut), il a fallu arrêter l'essai après avoir au total obtenu un échantillon de 513 cas éligibles. Comme l'analyse de l'objectif primaire n'a pas montré de supériorité des deux bras interventionnels, il n'y a pas eu d'analyse de non-infériorité les concernant. Cet arrêt précoce de l'essai ne permet pas d'avoir des conclusions définitives sur la question étudiée.

Évaluation des résultats

Pour la pratique médicale, cet essai avait un intérêt majeur car il s'appliquait à une population de patients recevant un traitement médical basé sur les recommandations actuelles. Vu les progrès réalisés à ce niveau, il faut se demander s'il est encore utile, tenant compte des risques encourus, d'intervenir sur des sténoses carotidiennes asymptomatiques. Les résultats obtenus sont en faveur d'une prise en charge médicale mais le trop faible recrutement ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'essai ne permet pas une affirmation de haut niveau de preuve. Un autre intérêt pratique de l'essai est la comparaison entre l'endartériectomie chirurgicale et le stent posé par radiologie interventionnelle. Il n'y a pas de différence ici aussi entre les deux procédures même s'il y a un risque accru de resténose avec le stent. En ce qui concerne les objectifs du traitement médical, le nombre de patients les atteignant ne différait pas entre les 3 groupes d'étude. En moyenne, plus de 90% de tous les patients ont été maintenus sous statines tout au long de l'étude, sans différence entre les groupes. La plupart des patients ont reçu des antihypertenseurs, des antiplaquettaires ou des anticoagulants tout au long de l'étude. En moyenne, seuls 97 (25%) des 387 patients ont atteint l'objectif de tension artérielle et 96 (25%) des 389 patients ont

atteint l'objectif de réduction de poids. En moyenne, 201 (52%) des 386 patients ont atteint l'objectif d'une activité physique suffisante. Les taux d'arrêt du tabac ont augmenté tout au long de l'étude, avec 233 (51%) des 453 arrêtant de fumer après 1 an et 205 (63%) des 327 arrêtant à l'année 5. Ces données sont importantes car elles décrivent le traitement médical pratiquement prescrit. Pour Minerva, cette étude permet d'envisager en cas de sténose carotidienne asymptomatique un traitement médical optimal en alternative à une intervention sur la sténose mais avec un niveau de preuve faible en raison de l'arrêt précoce de l'étude.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les recommandations des sociétés scientifiques – américaine (8) et européenne (9) – sont basées sur des essais randomisés réalisés il y a plus de 20 ans (10) avant les progrès réalisés dans le traitement médical du risque cardiovasculaire. La Society for Vascular Surgery (8) recommande en cas de sténose carotidienne asymptomatique l'endarterectomie en cas de sténose de 70 à 99%. L'European Society for Vascular Surgery (9) va dans le même sens pour des sténoses de 60 à 99%. A noter que le dépistage de la sténose carotidienne n'est pas recommandé faute de niveau de preuve suffisant (11).

Conclusion de Minerva

Pour les auteurs de cette étude randomisée contrôlée, multicentrique, chez des patients présentant un sténose asymptomatique de l'artère carotide, l'endarterectomie carotidienne associé au meilleur traitement médical et le stent carotidien associé au meilleur traitement médical n'ont pas pu montrer de supériorité par rapport au seul meilleur traitement médical. En raison de la petite taille de l'échantillon, les données doivent être interprétées avec prudence.

Références

1. Chevalier P, Van Damme H. Sténose carotidienne symptomatique et endarterectomie. *MinervaF* 2005;4(6):92-4.
2. Rothwell P, Eliasziw, Gutnikov S et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3
3. Chevalier P, Van Damme H. Sténose carotidienne asymptomatique et endarterectomie. *MinervaF* 2005;4(6):89-91.
4. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16146-1
5. Chevalier P. Endarterectomie pour sténose carotidienne asymptomatique : 10 ans après. *MinervaF* 28/04/2011. *Minerva Analyse* 28/04/2011.
6. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61197-X
7. Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:877-88. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3
8. AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg* 2022;75:4S-22S. DOI: 10.1016/j.jvs.2021.04.073
9. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, et al. Editor's choice - Management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:3-81. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021
10. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD000515.pub3
11. US Preventive Services Task Force; Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:476-81. DOI: 10.1001/jama.2020.26988