

Références

1. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin D. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4, Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JTIII et al, for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. Anonymous. Clopidogrel. *La Revue Prescrire* 1999;19:332-5.
6. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke [comment]. *Lancet* 2004;348:305-7.

Noms de marque

Clopidogrel: Plavix®

Ticlopidine: Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®, Ticlopidine EG®, Ticlopidine Teva®

Sténose carotidienne asymptomatique et endartériectomie

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.

Analyse: P. Chevalier, H. Van Damme



RÉSUMÉ

Question clinique

En cas de sténose de l'artère carotide interne asymptomatique, une endartériectomie réduit-elle le risque de survenue ou de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) et existe-t-il un seuil de sténose déterminant une efficacité (versus risque opératoire)?

Contexte

L'AVC est la troisième cause de décès dans les pays industrialisés avec une mortalité estimée à 11,65 % pour les hommes, 11,48 % pour les femmes, survenant dans leur grande majorité après 70 ans. Dans 30 à 50% des cas, l'AVC est lié à la sténose athérosclérotique des artères cervico-cérébrales¹. Les personnes qui présentent une sténose de la carotide interne ont un risque fort élevé de présenter un AVC par occlusion d'une grosse artère (ou par embolisation endo-crânienne); ce risque est d'autant plus grand que la sténose est importante. Si la sténose est asymptomatique, le risque est moins augmenté que si elle est symptomatique (symptomatologie neurologique récente (dans les six derniers mois): AVC, accident ischémique transitoire (AIT), ischémie rétinienne)². En cas de sténose, une endartériectomie carotidienne est un des traitements proposés pour prévenir ces accidents neurologiques. En cas de sténose asymptomatique, une précédente méta-analyse^{3,4} concluait à un très faible bénéfice n'incitant pas à généraliser une intervention dans cette situation. Une nouvelle étude, de puissance suffisante, était souhaitable.

Population étudiée

L'étude inclut 3 120 patients, âgés de moins de 75 ans (en fait 29% de moins de 65 ans, 50% entre 65 et 74 ans et 21% de plus de 74 ans), recrutés dans des consultations hospitalières médicales ou chirurgicales, présentant une sténose carotidienne d'au moins 60% à l'écho Doppler, uni ou bilatérale, n'ayant fait ni AVC, ni AIT ni autre symptôme neurologique significatif dans les derniers six mois, sans décision opératoire (endartériectomie) immédiate de la part du médecin comme de celle du patient. Les critères d'exclusion étaient, entre autres, une précédente endartériectomie, une source cardiaque d'embolie possible, une sténose coronaire.

Protocole d'étude

La sténose carotidienne est établie, lors de la randomisation, par écho Doppler bilatéral et basé sur la réduction du diamètre de la lumière artérielle. La randomisation tient compte, entre autres, de la présence d'une hypertension artérielle, d'un diabète, de symptômes controlatéraux, de symptômes ipsilatéraux datant de plus de 6 mois. Les patients sont répartis dans un groupe endartériectomie aussi rapide que possible (n=1 560), ou différée et réalisée en cas d'apparition de symptôme ou de survenue d'une autre indication opératoire (n=1 560). Un suivi est assuré en péri opératoire (1 mois), à 4 et 12 mois après randomisation et ensuite tous les ans avec écho Doppler en cas de survenue d'AVC ou, en absence de cet événement, tous les 5 ans. Un suivi de 5 ans est prévu. L'analyse des résultats est faite en intention de traiter.

Mesure des résultats

Les critères de jugement sont la mortalité et la morbidité (AVC et infarctus du myocarde) en péri opératoire, et un AVC après cette période (un mois minimum après l'intervention). Les AVC sont classés selon leur localisation, leur nature (hémorragique ou ischémique, cardio-embolique ou non dans la dernière partie de l'étude) et leurs conséquences.

Résultats

La chirurgie prévue «aussi tôt que possible» est réalisée dans un délai moyen d'un mois, avec 90% de patients finalement opérés à 5 ans. Dans le groupe chirurgie différée, celle-ci est effectuée avec une moyenne de 4% par an, soit 10% de patients opérés à 5 ans dans ce groupe. Le suivi moyen est de 3,4 ans. A 5 ans de suivi, le risque d'AVC mineur ou majeur ou de décès péri opératoire est de 6,4% chez les patients opérés, pour un risque de 11,8% chez les patients traités médicalement, soit un gain de 5,4% (3,0-7,8; $p < 0,0001$). La mortalité péri opératoire est de 2,8% dans le groupe intervention immédiate et de 4,5% dans le groupe avec intervention différée. Des

analyses en sous-groupes montrent un gain similaire entre les deux groupes, en fonction du sexe, du degré de sténose, de l'âge jusqu'à 74 ans. Le gain est également significatif en termes d'AVC fatal ou handicapant (2,5%; IC à 95% de 0,8 à 4,3; $p = 0,004$) ou d'AVC fatal (2,1%; IC à 95% de 0,6 à 3,6; $p = 0,006$). Un bénéfice est observé quel que soit le degré de sténose (par paliers de 70, 80 et 90%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à l'intérêt d'une endartériectomie aussi rapide que possible chez des patients asymptomatiques présentant une sténose carotidienne d'au moins 70% et âgés de moins de 75 ans, dont la plupart sont sous acide acétylsalicylique, traitement antihypertenseur et statine.

Financement

UK Medical Research Council et The Stroke Association qui ne sont pas intervenus dans les différents stades de l'étude.

Conflits d'intérêt

Un des auteurs est le président de The Stroke Association.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Le diagnostic de sténose carotidienne initiale repose sur des critères bien précis et la randomisation semble correcte. Le procédé exact de randomisation («minimised randomisation») n'est cependant pas décrit dans l'article. La caractérisation des AVC est bien précisée. La chirurgie «dès que possible» n'est cependant pas immédiate: seuls 50% des sujets étaient opérés à 1 mois post randomisation. Cinq personnes dans ce groupe ont présenté un AVC dans le territoire carotidien (sur les 30 AVC au total dans ce groupe). Dans le groupe chirurgie différée, 61 patients ont été opérés dès que possible suite à un changement d'opinion de leur part ou de leur médecin. D'après les auteurs, un strict respect des groupes de départ aurait légèrement accentué la différence observée entre ceux-ci. La mortalité péri opératoire est d'une importance capitale dans l'évaluation du bénéfice d'une endartériectomie carotidienne. L'expérience du chirurgien dans ce domaine est un facteur déterminant⁵. Les auteurs n'avaient accepté dans l'étude que les chirurgiens pouvant présenter une série des 50 derniers cas opérés avec moins de 6% de survenue d'AVC ou de décès dans les 30 jours péri opératoires. Un seuil de complications péri opératoires supérieur à 4% est généralement fixé comme rendant cette opération plus délétère que bénéfique⁶. Le traitement médical des patients suivis a également évolué au cours de l'étude, notamment avec une progression de la proportion de sujets prenant des antiagrégants, des antihypertenseurs et des hypolipémiants. Ces proportions sont cependant restées semblables dans les 2 bras d'étude. Le motif de la réalisation de l'échographie carotidienne initiale n'est pas communiqué dans l'étude; au vu de la sélection dans des consul-

tations médicales ou chirurgicales hospitalières, il est très probable qu'il s'agisse d'une population référée, à plus grand risque cardiovasculaire que la population générale. Les caractéristiques précises de cette population, y compris les facteurs de risque tels que le tabagisme, ne sont pas données. Il nous est donc impossible de légitimer une extrapolation des résultats à l'ensemble de la population du même âge et, de préciser, avec cette étude, par exemple l'intérêt d'un dépistage général d'une sténose carotidienne asymptomatique.

Interprétation des résultats

Dans le groupe chirurgie dès que possible, le risque opératoire est de 2,8% de survenue d'AVC ou de décès péri opératoire, mais également de 0,8% à peu près d'infarctus non fatal. Dans le groupe chirurgie différée, le risque opératoire est de 4,5% de survenue d'AVC ou de décès péri opératoire (différence non significative), sans survenue d'infarctus du myocarde observée. Cette mortalité péri opératoire explique qu'un bénéfice global n'est enregistré, pour le critère primaire, qu'après deux ans. Plus de la moitié des AVC observés lors du suivi étaient des AVC majeurs.

Des analyses en sous-groupes donnent différents renseignements. Le bénéfice de l'endartériectomie carotidienne pour sténose asymptomatique est moins évident pour les femmes: réduction absolue du risque d'AVC mineur et majeur à 5 ans de 4,1% (IC à 95% de 0,7 à 7,4), versus 8,2% (IC à 95% de 5,6 à 10,8) pour les hommes. Il est également moins important pour les personnes âgées d'au moins 75 ans et plus: réduction absolue du risque d'AVC à 5 ans de 3,3% (IC à 95% de -1,9 à 8,4), versus 7,5% (IC à 95% de 4,7 à 10,3) pour les person-

nes âgées de 65 à 74 ans et 7,8% (IC à 95% de 4,3 à 11,3) pour les personnes de moins de 65 ans. Une explication est l'espérance de vie plus limitée à 75 ans ainsi que la période de 2 ans pendant laquelle le bénéfice n'apparaît pas à cause de la mortalité-morbidité opératoire. Chez les femmes subissant une chirurgie précoce, 4 AVC sur 12 sont probablement d'origine cardio-embolique, ce qui pourrait rendre le bénéfice de l'endartériectomie apparemment moins important, celle-ci ne prévenant pas les AVC d'autres origines que carotidiens sténotiques (lacunaires, cardio-emboliques)². La moyenne des sténoses inférieures à 80% observées, est, en fait, de 69%. Aucune différence de résultats n'est observée entre des sténoses de 70, 80 et 90%. Dans leurs conclusions, les auteurs parlent donc de sténose d'au moins 70% (et non d'au moins 60% qui est le critère d'inclusion).

Méta-analyse des précédentes études

La méta-analyse³ sommant les résultats de précédentes études montrait un odds ratio d'AVC ipsilatéral combiné à tous les AVC ou décès péri opératoires de 0,62 (IC à 95% de 0,44 à 0,86) pour l'endartériectomie versus traitement médical, ce qui représente une RAR de 2% sur trois ans⁴. Ce traitement médical a bien évolué ces dernières années, y compris dans l'étude analysée ici:

à la fin de l'étude 90% des sujets sous antiagrégant, 81% sous traitement anti-hypertenseur et 70% sous hypolipémiant. Malgré ce traitement une incidence annuelle d'AVC de 2% est observée dans le groupe chirurgie différée. En post endartériectomie une incidence annuelle d'environ 1% est avancée⁷. L'analyse en sous-groupes montre des résultats de l'endartériectomie comparativement meilleurs si le cholestérol est fort élevé, si le cholestérol est élevé versus non élevé, en cas de pression artérielle plus élevée, en cas d'infarctus du myocarde précédent ou en cas de diabète, en d'autres mots, en cas de risque cardiovasculaire augmenté. L'apport spécifique d'un traitement médical bien conduit sur de nombreuses années (même échéance que la chirurgie) n'est cependant pas comparé dans cette étude. La mortalité totale (péri opératoire + liée à un AVC + d'autre cause) n'est pas modifiée, les décès non liés à un AVC étant plus importants dans le groupe endartériectomie, probablement du fait du hasard. Le coût d'une prévention d'un AVC par ce type d'intervention est estimé à \$500.000, ce qui est beaucoup plus élevé que le coût d'un traitement antihypertenseur pour la même efficacité chez une personne de plus de 70 ans⁶. Les résultats de cette étude à 10 ans sont attendus.

CONCLUSION



Cette étude montre 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. La décision d'un dépistage systématique et d'un traitement individuel reste cependant difficile, cette étude apportant trop peu de précision sur la population concernée et sur l'importance relative éventuelle des différents facteurs de risque cardiovasculaire.

Références

1. SSMG. Recommandation pour la prise en charge des patients souffrant d'AVC. SSMG, 2003.
2. Hankey G. Patients with carotid artery stenosis had a high risk for stroke, and some types of stroke were not prevented by endarterectomy. *EBM* 2000;5:155.
3. Bonavente O, Mohrer D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1477-80.
4. Van Hooren G. Endarterectomie bij carotisstenose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;3(2):109-14.
5. Michaels J. Low annual volumes for surgeons and hospitals were associated with increased mortality in carotid endarterectomy. *EBM* 1999;4:125.
6. Barer D. Review: carotid endarterectomy modestly reduces ipsilateral stroke in asymptomatic stenosis. *EBM* 1999; 4:87.
7. 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.