

Le dossier – Sténoses carotides

Sténoses carotides asymptomatiques

RÉSUMÉ : Le risque de premier infarctus cérébral sous traitement médical dans le territoire d'une sténose carotide athéroscléreuse est plus faible actuellement ($< 1\%$ par an) qu'il ne l'était au temps des essais randomisés ayant montré que la chirurgie carotide diminuait ce risque comparativement au traitement médical.

Ce déclin du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients non opérés est attribué aux progrès de la prévention des maladies vasculaires. La question est donc à nouveau posée de savoir si une revascularisation carotide permet de réduire de façon significative le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral chez un patient recevant un traitement médical optimal.

De nouveaux essais thérapeutiques sont en cours ou en préparation pour y répondre. En attendant les résultats de ces études, la décision d'une revascularisation carotide ne semble devoir être envisagée que chez les patients ayant des caractéristiques associées à un plus haut risque d'infarctus cérébral ipsilatéral et une espérance de vie permettant d'envisager un bénéfice du traitement.



J.-L. MAS, D. CALVET

Service de Neurologie et Unité Clairefontaine
Hôpital Sainte-Anne,
Université Paris Descartes, Inserm UMR-S 894,
DHU NeuroVasc Sorbonne Paris-Cité,
Inserm U894, PARIS.

Les sténoses carotides athéroscléreuses sont responsables d'environ 10 % des infarctus cérébraux et des accidents ischémiques transitoires (AIT). Environ 3 % des hommes et 2 % des femmes ont une sténose carotide de plus de 50 %. Après 80 ans, la prévalence est d'environ 10 % chez les hommes et 6 % chez les femmes [1]. Compte tenu du vieillissement de la population et d'un accès facilité à l'imagerie vasculaire, un nombre croissant de sténoses carotides asymptomatiques sont identifiées.

L'endartériectomie carotide est le traitement de référence des sténoses carotides serrées. Associée à un traitement médical, elle diminue le risque à long terme d'infarctus cérébral ipsilatéral, mais au prix d'un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de décès liés à l'intervention. Les progrès de la prévention des maladies vasculaires ont remis à l'ordre du jour le débat autour du bénéfice de cette chirurgie chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique.

Essais contrôlés randomisés comparant la chirurgie carotide au traitement médical

Deux essais randomisés [2-4] conduits dans les années 90 ont montré que, comparativement au traitement médical seul, la chirurgie carotide réduisait d'environ 50 % le risque d'infarctus cérébral ipsilatéral chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique $\geq 60\%$ (*tableau I*). Cependant, ces études n'ont pas permis d'obtenir un consensus sur l'utilité de cette chirurgie, comme en témoigne la proportion très variable d'un pays à l'autre des endartériectomies carotides réalisées pour une sténose carotide asymptomatique, allant de 0 % au Danemark à 16 % au Royaume-Uni, 68 % en Italie et 90 % aux États-Unis [5, 6].

La controverse repose sur le fait que les patients ayant eu une sténose carotide asymptomatique ont un risque faible d'infarctus ipsilatéral ne permettant d'escompter qu'un bénéfice modeste de la chirurgie.

Essai	N	Risque opératoire (%)	Risque d'AVC à 5 ans (%)		RRR par la chirurgie (%)	RAR par la chirurgie (%)
			Médical	Chirurgie		
ACAS [2]	1662	2,3	11,0*	5,1*	54	5,9
ACST [3]	3120	2,8	11,8	6,4	46	5,4

*AVC ipsilatéral.
RRR : réduction relative du risque ; RAR : réduction absolue du risque.

Tableau I : Essais randomisés comparant la chirurgie carotide au traitement médical seul chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique.

Dans les bras médicaux d'ACAS [2] et d'ACST [3], le risque annuel d'AVC ipsilatéral était d'environ 2 % et la réduction absolue de risque par la chirurgie de 1 % par an seulement (**tableau I**). En d'autres termes, environ 100 patients devaient être opérés par an pour éviter 1 AVC. À titre de comparaison, environ 10 patients avec une sténose carotide symptomatique ou 30 patients avec une fibrillation atriale doivent être opérés pour prévenir 1 AVC par an [7, 8].

■ Progrès du traitement médical

La controverse sur l'utilité de la chirurgie carotide asymptomatique s'est accentuée récemment en raison du constat établissant que le risque annuel d'infarctus ipsilatéral chez les patients traités médicalement est actuellement nettement plus faible qu'il ne l'était dans les essais cliniques randomisés. Ainsi, le risque annuel d'AVC chez les patients traités médicalement était de 3,5 % dans l'étude ACAS publiée en 1995, de 2,4 % dans les 5 premières années de l'étude ACST publiée en 2004 et de 1,4 % par an dans les 5 dernières années dans une étude plus récente publiée en 2010. Les risques annuels d'AVC ipsilatéral étaient ici respectivement de 2,2 %, 1,1 % et 0,7 % [7].

Ces données, issues d'essais randomisés, sont concordantes avec celles provenant d'études observationnelles. Elles suggèrent que le risque annuel d'infarctus cérébral ipsilatéral à une sténose carotide

asymptomatique pourrait actuellement se situer entre 0,5 et 1 % [8, 9], soit un risque très proche de celui observé dans CREST [10] et ACT I [11] après chirurgie ou *stenting*, compte non tenu des AVC liés à l'intervention.

Le déclin du risque d'AVC est très vraisemblablement dû aux progrès du traitement médical de prévention vasculaire, avec notamment une utilisation plus large des statines (un traitement qui diminue les risques d'AVC et d'événement cardiovasculaire ainsi que le nombre de patients nécessitant une revascularisation carotide [12]), un contrôle plus strict de la pression artérielle et une diminution des facteurs liés au style de vie, comme la diminution du tabagisme. Ainsi, dans ACST [3, 4], la proportion de patients sous statines a augmenté de 10 % pour atteindre plus de 80 % pendant l'étude.

La plupart des patients inclus dans les essais de chirurgie carotide pour sténose asymptomatique n'avaient pas reçu un traitement médical qui serait aujourd'hui considéré comme optimal. La question est donc posée de savoir si le bénéfice de la chirurgie justifie toujours son risque opératoire d'AVC ou de décès, même si les risques de la chirurgie semblent aussi avoir diminué avec le temps. Ils étaient de 2,3 % et 2,8 % dans ACAS [2] et ACST [3], et de 1,4 % et 1,7 % dans CREST [10] et ACT I [11], sachant que les risques des procédures interventionnelles observés dans les essais thérapeutiques sont rarement reproduits en pratique courante.

■ Essais contrôlés randomisés comparant le *stenting* à la chirurgie carotide

Deux essais randomisés [10, 11] ont récemment comparé le *stenting* à la chirurgie carotide chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique. Dans l'étude CREST [10] portant sur 1 181 patients, le risque d'AVC ou de décès opératoire était de 2,5 % après *stenting* et de 1,4 % après chirurgie (HR : 1,88 ; IC 95 % : 0,79-4,42). À 10 ans, dans une analyse regroupant les patients ayant une sténose carotide symptomatique ou asymptomatique, il n'existait pas de différence significative concernant le critère de jugement principal (AVC, décès ou infarctus du myocarde liés à l'intervention ou AVC ipsilatéral pendant le suivi) entre les deux groupes (11,8 % vs 9,9 % pour la chirurgie ; HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,83-1,44). En revanche, il existait une différence en faveur de la chirurgie lorsque les infarctus du myocarde liés à l'intervention (asymptomatiques dans 40 % des cas) étaient exclus de l'analyse (11,9 % vs 7,9 % pour la chirurgie ; HR : 1,37 ; IC 95 % : 1,01-1,86 ; p = 0,04).

Dans l'étude ACT I [11], portant sur 1 453 patients âgés de moins de 80 ans, le risque d'AVC ou de décès opératoire était de 2,9 % après *stenting* et de 1,7 % après chirurgie (p = 0,33). Les auteurs ont conclu à la non-infériorité du *stenting* par rapport à la chirurgie pour le critère jugement principal (AVC, décès ou infarctus du myocarde liés à l'intervention ou AVC ipsilatéral pendant le suivi) dont l'incidence était de 3,8 % et 3,4 % à 1 an, respectivement (p = 0,01 pour la non-infériorité). Dans l'analyse à 5 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques concernant le risque d'AVC, d'AVC non lié à la procédure ou de décès.

La critique majeure que l'on peut faire à ces études est l'absence d'un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal seul.

Le dossier – Sténoses carotides

Identification des patients à risque d'infarctus cérébral ipsilatéral plus élevé que la moyenne

Dans la mesure où le bénéfice global de la revascularisation carotide est, au mieux, marginal, il est crucial d'identifier les patients porteurs d'une sténose carotide asymptomatique ayant un risque d'infarctus ipsilatéral plus élevé que la moyenne et qui pourraient bénéficier d'une revascularisation carotide.

1. Âge, sexe, espérance de vie

Dans l'étude ACST [3, 4], il n'y avait pas de différence significative concernant la chirurgie chez les 650 patients âgés de plus de 75 ans. Ces patients avaient une espérance de vie courte (la moitié d'entre eux étaient décédés dans les 5 ans de cause sans rapport avec la sténose) et tout bénéfice net aurait probablement été chez eux de faible durée. Avant 75 ans, le bénéfice de la chirurgie était plus modeste chez la femme que chez l'homme, avec une réduction absolue du risque d'infarctus cérébral de 0,6 % par an [4].

L'espérance de vie est un facteur clé du processus de décision d'une revascularisation. Toute condition réduisant l'espérance de vie limitera le bénéfice potentiel net de la revascularisation. Dans l'étude de Wallaert *et al.* [13], les facteurs suivants étaient associés à une diminution de l'espérance de vie après chirurgie carotide pour une sténose asymptomatique : âge avancé, diabète, tabagisme, insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, non-utilisation de statines, sténose carotide controlatérale. Selon le nombre et le type des facteurs de risque, trois profils de risque – élevé, moyen ou faible – ont été définis. Les patients ayant un profil de risque élevé avaient une survie à 5 ans de 51 %, tandis que ceux qui étaient à risque intermédiaire ou à faible risque avaient une survie à 5 ans de

94 % et 80 % respectivement. De plus, les patients ayant une espérance de vie limitée sont souvent à plus haut risque de revascularisation.

2. Facteurs neurologiques

La diminution de la réactivité vasculaire cérébrale (*cf. article V. Larrue*) et, à un moindre degré, la présence d'un infarctus asymptomatique ipsilatéral de type embolique [14] ont été associées à un risque ultérieur d'AVC.

3. Marqueurs d'instabilité de la plaque

Les caractéristiques d'une plaque athéroscléreuse instable (susceptible de se compliquer d'accidents thromboemboliques) sont un cœur nécrotique riche en lipides, une chape fibreuse fine ou rompue, et la présence de cellules inflammatoires, d'ulcération et d'hémorragie intra-plaque. Ce concept a conduit au développement de techniques d'imagerie, principalement ultrasonores ou par résonance magnétique, visant à identifier les sténoses carotides associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral.

Les principaux marqueurs ultrasonores sont la **progression rapide et importante de la sténose** carotide, les **plaques majoritairement anéchogènes** et la détection de **signaux emboliques au Doppler transcrânien** (*cf. article V. Larrue*). En imagerie par résonance magnétique, la présence d'une **hémorragie intra-plaque**, d'un cœur nécrotique riche en lipides ou d'une chape fibreuse amincie ou rompue a été associée à une augmentation du risque d'infarctus cérébral ipsilatéral [15]. L'hémorragie intra-plaque est le marqueur ayant la meilleure reproductibilité intra et inter-observateur. Le développement de marqueurs circulants ou en imagerie de l'inflammation de la plaque est une autre piste pour identifier les patients à plus haut risque d'infarctus cérébral.

De nouveaux essais thérapeutiques sur les sténoses carotides asymptomatiques

L'absence d'études comparant le traitement médical optimal contemporain à la chirurgie carotide souligne la nécessité d'essais thérapeutiques randomisés chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique pour savoir lesquels, parmi ceux recevant un traitement médical optimal, bénéficient d'une revascularisation carotide. Plusieurs essais ont été mis en place en Europe et aux États-Unis.

Les études SPACE-2 [16], CREST-2 (NCT02089217) et ECST-2 (ISRCTN 97744893) évaluent le bénéfice d'une revascularisation carotide chez des patients ayant une sténose carotide asymptomatique, non sélectionnés sur un risque particulier d'infarctus cérébral ipsilatéral et recevant un traitement médical optimal.

L'étude SPACE-2 [16] a été arrêtée prématurément en raison d'un taux d'inclusion insuffisant. L'étude ACTRIS (NCT02841098), sur le point de démarrer en France, vise à montrer la supériorité de la chirurgie carotide sur le traitement médical optimal chez les patients ayant une sténose carotide asymptomatique, sélectionnés sur des caractéristiques associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral. Les patients à haut risque sont définis par la présence d'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : progression rapide et importante de la sténose carotide, présence d'une hémorragie intra-plaque à l'IRM, diminution de la réserve circulatoire cérébrale, présence de microsignaux emboliques au Doppler transcrânien.

Conclusion

La valeur ajoutée de la revascularisation des sténoses carotides asymptomatiques par rapport au traitement médical

moderne est incertaine. Elle est en cours de réévaluation dans des essais randomisés. En attendant les résultats de ces études, la décision d'une revascularisation carotide ne semble devoir être envisagée que chez des patients ayant des caractéristiques cliniques et en imagerie associées à un risque plus élevé que la moyenne d'infarctus cérébral ipsilatéral, ayant une espérance de vie permettant d'envisager un réel bénéfice du traitement et ayant été informés des risques d'infarctus cérébral ipsilatéral sous traitement médical seul, ainsi que des risques et des incertitudes sur les bénéfices de la revascularisation par chirurgie ou *stenting* carotide.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE WEERD, GREIVING JP, HEDBLAD B *et al.* Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*, 2010;41:1294-1297.
2. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*, 1995;273:1421-1428.
3. HALLIDAY A, MANSFIELD A, MARRO J *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004;363:1491-1502.
4. HALLIDAY A, HARRISON M, HAYTER E *et al.* Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2010;376:1074-1084.
5. VIKATMAA P, MITCHELL D, JENSEN LP *et al.* Variation in clinical practice in carotid surgery in nine countries 2005-2010. Lessons from VASCUNET and recommendations for the future of national clinical audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012;44:11-17.
6. WANG FW, ESTERBROOKS D, KUO YF *et al.* Outcomes after carotid artery stenting and endarterectomy in the Medicare population. *Stroke*, 2011;42:2019-2025.
7. NAYLOR AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon*, 2015;13:34-43.
8. ABBOTT AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*, 2009;40:e573-e583.
9. ROTHWELL PM. Carotid stenting: more risky than endarterectomy and often no better than medical treatment alone. *Lancet*, 2010;375:957-959.
10. BROTT TG, HOBSON RW 2ND, HOWARD G *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2010;363:11-23.
11. ROSENFELD K, MATSUMURA JS, CHATURVEDI S *et al.* Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med*, 2016;374:1011-1020.
12. SILLESEN H, AMARENCO P, HENNERICI MG *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2008;39:3297-3302.
13. WALLAERT JB, CRONENWETT JL, BERTGES DJ *et al.* Optimal selection of asymptomatic patients for carotid endarterectomy based on predicted 5-year survival. *J Vasc Surg*, 2013;58:112-118.
14. KAKKOS SK, SABETAI M, TEGOS T *et al.* Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*, 2009;49:902-909.
15. GUPTA A, BARADARAN H, SCHWEITZER AD *et al.* Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013;44:3071-3077.
16. ECKSTEIN HH, REIFF T, RINGLEB P *et al.* SPACE-2 Investigators. SPACE-2: a missed opportunity to compare carotid endarterectomy, carotid stenting, and best medical treatment in patients with asymptomatic carotid stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016;51:761-765.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.