

SAPPHIRE : PIERRE PRÉCIEUSE OU ERSATZ ?

R. LIMET (1)

RÉSUMÉ : L'étude SAPHIRE a comparé, chez des patients porteurs d'une sténose carotidienne à risque, les résultats d'une chirurgie classique d'endarterectomie à ceux d'une angioplastie associée à la pose d'un stent avec protection, par une ombrelle montée sur le ballonnet en aval de la dilatation, contre les embolies athéromateuses périphériques cérébrales. Cette étude, qui a conclu à la non-infériorité de l'angioplastie avec stent par rapport à la chirurgie a été mentionnée par l'AHA parmi les dix publications les plus intéressantes de l'année 2004.

Elle a pourtant d'emblée fait l'objet de critiques vives, déjà mentionnées dans l'éditorial qui paraissait dans le même numéro du NEJM.

Le présent article reprend et analyse les différents biais potentiels qui ont jeté la suspicion sur les résultats de SAPHIRE. Il insiste aussi sur le fait que la série chirurgicale qui sert de base à la comparaison de cette étude affiche des résultats considérablement plus défavorables que ceux classiquement cités dans la littérature et, notamment, que ceux obtenus dans l'expérience liégeoise.

MOTS-CLÉS : Angioplastie carotidienne protégée – Endarteriectomie carotidienne – Etude SAPHIRE

*«What is the answer ... what is the question»
(derniers mots de Gertrude STEIN 1874 -
1946)*

Le numéro de février de la Revue Médicale de Liège (1) reproduit (sans nommer l'acronyme) la description et les résultats de l'Etude SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), parus dans le New England Journal of Medicine du 7 octobre 2004, (2) et concluant que «la technique endovasculaire n'est pas inférieure à l'endarterectomie carotidienne». L'apparente modestie de cette formulation, en forme de litote, ne doit pas abuser le lecteur sur l'adéquation de cette étude multicentrique supportée par Cordis Inc (branche de Johnson and Johnson). Dans la même livraison du New England Journal of Medicine, Richard P. Gambria (3) fait une analyse critique, à laquelle, je renvoie le lecteur intéressé; parmi d'autres épinglons les remarques suivantes :

- Le nombre de patients enrôlés dans le «Stent registry» (n = 406) est supérieur au nombre de patients (n = 334) assignés à la randomisation. Les auteurs expliquent cette différence par le fait que dès que le patient était considéré comme «ne pouvant pas subir une chirurgie en toute sécu-

SAPPHIRE : PRECIOUS STONE OR ERSATZ ?

SUMMARY : The SAPHIRE trial compared the results of carotid endarterectomy to those of carotid artery stenting with an emboli-protection device in patients with carotid artery stenosis and coexisting conditions that potentially increased the risk posed by endarterectomy. The trial concluded that stenting was not inferior to endarterectomy. This publication was selected by the AHA among the "Top Ten of Heart Disease and Stroke Research" for 2004. Yet, from the start, it raised a considerable controversy which was already exposed in the Editorial which appeared in the same issue of the NEJM.

The present paper analyses and summarizes the various potential bias which raised suspicion regarding the SAPHIRE data. It also underlines the fact that the results obtained in the SAPHIRE surgical series are considerably inferior to those generally cited in the literature, or those obtained locally.

KEYWORDS : Carotid artery stenting – Emboli protection device – Carotid endarterectomy-SAPHIRE trial

rité», il échappait à la randomisation. Comme le souligne Gambria «il est inconcevable, à mes yeux, que dans une cohorte de 740 patients, 60% d'entre eux soient classifiés comme ne pouvant subir une chirurgie carotidienne en toute sécurité... »

- Cette étude présente plusieurs biais dont le plus évident est la proportion énorme (22%) de patients randomisés présentant une récurrence de sténose après chirurgie carotidienne antérieure. Je partage l'étonnement du Docteur Gambria et je souligne que dans l'expérience liégeoise, par exemple, les opérations pour sténose récidivante après chirurgie carotidienne représentent 3% de l'ensemble des cas opérés durant les cinq dernières années (22/674). Ce biais n'est pas innocent. En effet, en fonction de la chronologie d'apparition, les récurrences de sténose se divisent en tardives et précoces. Les récurrences tardives surviennent très tard après la chirurgie, correspondent à de véritables néo-lésions de plaques athéroscléreuses et présentent le même potentiel emboligène que celui des plaques primaires. Les sténoses précoces (moins de 2 ans après la chirurgie) correspondent presque toujours à une réaction de type hyperplasie myointimale dont les contours sont réguliers et qui, a priori, ne présentent pas de caractère emboligène de sorte qu'elles sont à la fois moins pathogènes spontanément et moins susceptibles de produire des embolies lors de la dilatation endovasculaire. Par ailleurs, il est connu que la chirurgie de réintervention au niveau carotidien peut être compliquée d'un risque plus élevé d'atteinte des nerfs cervicaux (hypoglosse, vague); en définissant

(1) Département de Chirurgie, CHU Sart Tilman, Liège



Fig. 1 : Représentation schématique de la façon dont l'ulcération d'une plaque d'athérome provoque des embolies à destinée encéphalique

comme «secondary end point» l'atteinte des nerfs cervicaux, les auteurs biaisent les conclusions générales grâce à l'inclusion d'un taux de resténoses tout à fait artificiel.

Pour éclairer le débat, rappelons quelques vérités apparues au fil du temps depuis l'observation de Fischer, il y a plus de cinquante ans (4), Fischer a constaté la relation fréquente à l'autopsie entre la découverte d'un infarctus cérébral et des lésions de la carotide extra-crânienne ipsilatérale. La chirurgie carotidienne a pris son essor peu après les observations de Fischer; par assimilation avec les indications dans la chirurgie des vaisseaux périphériques, elle a appuyé sa justification physiopathologique sur une base purement hémodynamique :



Fig. 2 : Séquestres athéromatiques de bifurcation carotidienne prélevés en bloc et montrant sur la face interne un caractère irrégulier, et majoritairement thrombotique du matériel exposé au flux à destinée cérébrale.



Fig. 3 : Séquestres athéromatiques de bifurcation carotidienne prélevés en bloc et montrant sur la face interne un caractère irrégulier, et majoritairement thrombotique du matériel exposé au flux à destinée cérébrale.

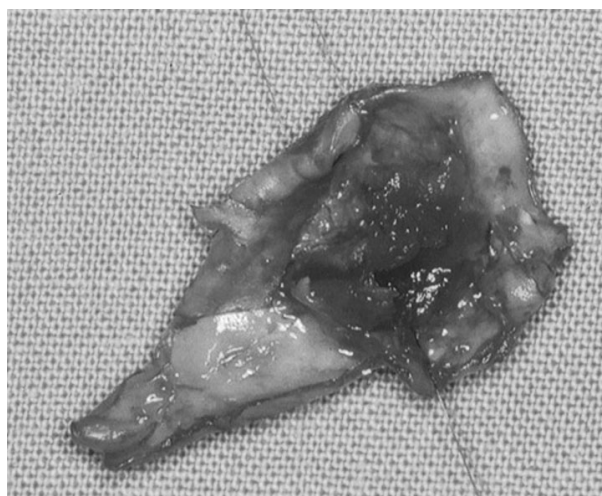


Fig. 4 : Séquestres athéromatiques de bifurcation carotidienne prélevés en bloc et montrant sur la face interne un caractère irrégulier, et majoritairement thrombotique du matériel exposé au flux à destinée cérébrale.

il faut enlever les résistances (endarterectomie) pour protéger le débit cérébral menacé par une sténose critique. Ce concept de la sténose critique, bien utile en chirurgie vasculaire périphérique, est également à la base de la physiopathologie de l'insuffisance coronaire habituelle : la sténose critique empêche la livraison supplémentaire de sang, et donc d'oxygène, à une région dont les besoins sont augmentés provoquant ainsi la crise ischémique réversible (angor) ou la nécrose irréversible (infarctus). Or, il se trouve que cette conception «hémodynamique», qui était celle des premiers chirurgiens vasculaires n'est pas entièrement applicable à la pathologie cérébro-vasculaire. La majorité des accidents ischémiques cérébraux sont liés à des embolies produits au niveau de la lésion carotidienne et s'impactant au niveau intra-cérébral (Fig. 1); si la lyse de l'embolie est complète et rapide, l'accident est transitoire, sinon il est définitif. Les figures 2, 3 et 4 ont pour but d'attirer l'attention sur le caractère anarchique et fragile de l'intérieur de la plaque athéroscléreuse. On peut comprendre ainsi sans difficulté la nature emboligène des lésions carotidiennes justifiant les rituels conseils de prudence quant aux manipulations peropératoires des vaisseaux carotidiens. D'où, notre inquiétude il y a plus de dix ans lorsque Theron a défendu en public le concept d'une angioplastie carotidienne par dilatation endovasculaire. En réponse à notre question, il nous fut répondu qu'il n'avait jamais vu de problème d'embolisation cérébrale. D'autres, sans doute, ont dû en voir (Tableau I) puisque les procédés actuels incluent le recours à un piège à embolies déployé en aval de la zone de dilatation. Le piège à embolie utilisé dans l'étude «SAPPHIRE» a été créé par le Docteur Yagav qui se trouve être l'investigateur principal de cette même étude. Que la présence d'un parapluie anti-embolique ait contribué à rendre les résultats de l'angioplastie plus acceptables, c'est évident, mais, son utilisation confirme, a contrario, le caractère dangereux de l'angioplastie par dilatation. A quoi bon, offrir en même temps, le poison et l'antidote ? Que penserions-nous si Monsieur Dassault nous disait «Certes, le nouveau modèle d'avion que je vous présente, a parfois des ratés mais, rassurez-vous, le parachute est gratuit et livré d'origine».

Le système vendu par l'industrie, lui n'est pas gratuit, il coûte 2.000 euros ! Pour d'aussi coûteux remèdes, il ne peut y avoir que de grands maux !. En d'autres termes, il faut que l'histoire naturelle des lésions carotidiennes soit très sombre et que les résultats de la chirurgie carotidienne soient bien médiocres. Certes, le pro-

TABLEAU I : RÉSULTATS DE L'ANGIOPLASTIE CAROTIDIENNE
CMM : TAUX COMBINÉ DE MORBIDITÉ NEUROLOGIQUE
ET MORTALITÉ OPÉRATOIRES

	Année	N	AVC	Décès	CMM
Dietrich	1996	110	10.9%	1.8%	11.8%
Theron	1998	218	4.5%	0.5%	5.0%
Teitelbaum	1998	26	22.5%	4.8%	27.3%
Mathur-Robin	1998	271	6.9%	0.8%	7.7%
Wholey	1999	270	3.4%	0.0%	3.4%
Mathias	1999	799	7.7%	?	7.7%
Henry	2000	315	4.2%	0.3%	4.5%
Gupta	2000	100	6.0%	0.0%	6.0%
Qureshi	2000	111	10.8%	0.0%	10.8%
Vanden Berg	2000	150	10.0%	1.3%	10.6%

blème de la comparaison des risques naturels et des risques liés à la procédure n'est pas neuf en pathologie carotidienne et a contribué à alimenter une longue polémique entre neurologues et chirurgiens, les uns et les autres s'appuyant sur des séries personnelles, différentes et forcément limitées. Les conséquences pratiques liées à l'absence d'un consensus étaient si cruciales pour la Santé Publique, qu'elles ont conduit à la mise en route de séries multicentriques, randomisées, extrêmement bien contrôlées sur le plan scientifique, échappant à tout reproche méthodologique ou de conflit d'intérêts. C'est le neurologue canadien Barnett qui a conduit l'étude NASCET (5, 6) consacrée aux lésions dites symptomatiques; l'étude ACAS (7) s'est consacrée aux lésions asymptomatiques. Sans entrer dans les détails de ces remarquables études, disons qu'elles ont introduit la notion de deux facteurs de dangerosité pour les lésions carotidiennes.

Premièrement, le caractère symptomatique de celles-ci : l'existence d'un accident neurologique transitoire ou définitif (limité) augmente le risque d'évolution vers un infarctus cérébral définitif.

Deuxièmement, elles ont introduit la notion d'une relation entre le risque d'infarctus cérébral et le degré de la sténose. L'étude NASCET avait partagé les patients en trois groupes en fonction du degré de sténose carotidienne de 70 à 99%, de 50 à 69% et en-dessous de 50% (Tableau II). Disons d'emblée qu'aucun bénéfice n'est jamais apparu pour le groupe dont la sténose est inférieure à 50% (6); un bénéfice est acquis après deux ans dans le groupe 70 à 99%; ce bénéfice est substantiel puisqu'il fait passer le nombre des infarctus cérébraux ipsilatéraux de 13,1 % dans le groupe sans chirurgie, à 2,5% dans le groupe chirurgical; soit une économie absolue de 10,6 d'AVC en deux ans pour 100 patients (5). Dans le deuxième groupe de 50 à 69%, il a fallu

TABLEAU II : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE NASCET (5)

<i>Incidence d'AVC majeur après chirurgie</i>				
<i>AVC Ipsilatéral</i>				
<i>Degré de sténose</i>	<i>Tt Médical(%)</i>	<i>Tt Chirurgical(%)</i>	<i>RR (%)</i>	<i>P</i>
70-99%	13,1	2,5	81	<0,001
50-69%	7,2	2,8	61	0,054
<50%	4,7	2,8	3	0,930
<i>Tout AVC</i>				
<i>Degré de sténose</i>	<i>Tt Médical(%)</i>	<i>Tt Chirurgical(%)</i>	<i>RR(%)</i>	<i>P</i>
70-99%	13,1	3,7	72	0,001
50-69%	10,3	5,3	49	0,070
<50%	8,0	8,7		0,560
<i>Incidence de tout AVC ou décès</i>				
<i>Degré de Sténose</i>	<i>Tt Médical (%)</i>	<i>Tt Chirurgical(%)</i>	<i>RR(%)</i>	<i>P</i>
70-99%	13,1	2,5	81	<0,00150
50-69%	7,2	2,8	61	0,054
<50%	4,7	4,6	3	0,930

attendre cinq ans pour qu'apparaisse une différence significative entre le groupe chirurgical et le groupe non chirurgical, et, encore, le bénéfice ici, est-il moins important quantitativement : 7,2% d'AVC dans le groupe non chirurgical contre 2,8% dans le groupe chirurgical; soit une économie absolue de 4,4% d'AVC en cinq ans (6).

L'importance du degré de la sténose est confirmée dans d'autres travaux; par conséquent il est essentiel de souligner la façon dont est mesurée la sténose dans l'étude NASCET. Elle est fondamentalement différente de la méthode utilisée dans la plupart des autres études, notamment, des études européennes. Le degré de sténose est apprécié par le rapport du plus petit

diamètre luminal de la carotide interne avec le diamètre de la carotide interne en aval. Alors que les autres méthodes, habituelles, rapportent le diamètre minimal de la lumière carotidienne au diamètre externe à la bifurcation (figure 5). Le tableau III, montre les valeurs comparées des sténoses carotidiennes suivant qu'elles ont été estimées suivant la méthode de NASCET ou celle des autres études, (en l'occurrence, l'ECST (8)). Si pour les sténoses les plus importantes, la différence ne porte pas à conséquence, (90% de NASCET correspond à 97% dans l'étude ECST), par contre, des valeurs inférieures peuvent montrer des différences considérables. C'est ainsi qu'une sténose mesurée à 50% dans l'étude NASCET, atteint 75% si elle est mesurée par la méthode des autres études. Nous savons que l'étude NASCET a montré que, en-dessous de 50%, il n'y avait aucun bénéfice pour la chirurgie. En toute rigueur, cela signifie qu'il n'y a aucun bénéfice à proposer une chirurgie pour des sténoses carotidiennes inférieures à 75% calculées suivant les méthodes usuelles; ceci est

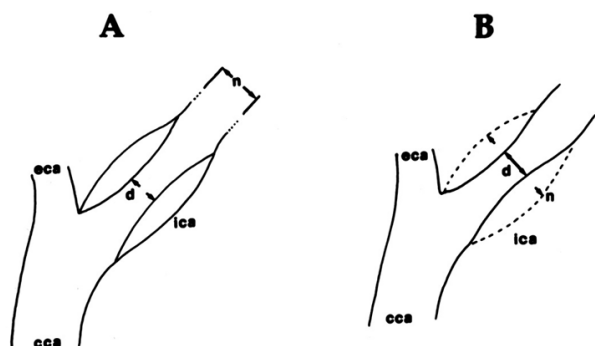


Fig. 5 : Différence entre la façon d'apprécier les degrés de sténose dans la méthode NASCET (A) et les études européennes (B). Le diamètre minimal de la carotide interne (d) est rapporté à la valeur (n), qui, dans l'étude NASCET, est le diamètre normal de la carotide interne en aval, et dans l'étude européenne le diamètre maximal du bulbe carotidien (naturellement plus grand que la lumière d'une carotide interne normale).

TABLEAU III : CORRESPONDANCE ENTRE LES DEGRÉS DE STÉNOSES SUIVANT LA MÉTHODE DE DÉTERMINATION

méthode NASCET	autres méthodes (ECST)
30	65
40	70
50	75
60	80
70	85
80	91
90	97

essentiel pour juger du bien-fondé d'une indication opératoire. «SAPPHIRE» inclut les patients symptomatiques qui ont une sténose de plus de 50% et les patients asymptomatiques qui ont une sténose de plus de 80%. Ces sténoses sont calculées au niveau d'un laboratoire central sur la base des données de l'ultrasonographie duplex réalisée dans chaque centre. Celles-ci n'ont donc pas été déterminées à partir de critères purement angiographiques. Les sténoses symptomatiques de la série «SAPPHIRE» représentent moins de 30% des patients randomisés; réciproquement, il y a donc une large majorité de patients asymptomatiques. Or, pour justifier une intervention procédurale sur les lésions carotidiennes asymptomatiques, on dispose de séries multicentriques utiles, quoique moins strictes que l'étude NASCET. La plus citée est l'étude ACAS (7) : 1662 patients asymptomatiques sont assignés aux deux traitements : chirurgie ou meilleur traitement médical avec comme obligation d'éligibilité une sténose supérieure à 60% (calculée selon les critères de l'étude NASCET). Lorsqu'on prend comme point cible la survenue d'un AVC ipsilatéral, on voit qu'au bout de cinq ans l'incidence est de 11% dans le groupe du meilleur traitement médical et de 5,1% dans le groupe chirurgical; autrement dit, il y a certes un bénéfice pour la chirurgie, mais celui-ci est quantitativement moins important que pour les lésions ayant eu une expression symptomatique de sorte que le bénéfice d'opérer une sténose carotidienne asymptomatique supérieure à 60% se limite à diminuer l'incidence d'AVC de 1 pour 100 patients et par an dans les meilleurs centres. En effet, si les techniques mises en œuvre ont un taux de complications un tant soit peu supérieur à celui rapporté dans les études de référence, non seulement, le bénéfice risque d'être nul mais il peut être négatif. Quels sont les résultats de ces séries de référence ? Le risque périopératoire (à 30 jours) de mort ou d'AVC majeur est de 2,3% pour le groupe ACAS et de 2,1% pour le groupe NASCET. Or, le même risque cumulé (mort plus accident vasculaire majeur) est de 5,3 pour le groupe chirurgical de l'étude «SAPPHIRE» (versus 3,7% pour le groupe angioplastie); soit largement plus du double de ce que l'on observe dans les séries de référence. On peut s'interroger sur les raisons de cette différence, alors que les résultats de NASCET concernent des opérations réalisées il y a plus de quinze ans. Par comparaison, si nous faisons l'analyse des cinq dernières années de chirurgie carotidienne dans notre service du Sart-Tilman, nous voyons que le taux de mortalité/morbidité neurologique grave est inférieur à 1% (6/674). Ainsi l'étude

«SAPPHIRE» peut bien proclamer que «les bénéfices liés à la technique endovasculaire ne sont pas inférieurs à ceux liés à la chirurgie», mais il s'agit de leur série chirurgicale dont les résultats péjoratifs sont plus que le double de ceux des séries de référence. Pour faire bonne mesure, les auteurs incluent dans leurs points cibles la survenue d'un infarctus myocardique non mortel et montrent ainsi que leur incidence s'élève à 6,6% dans le groupe chirurgical contre 1,9% dans le groupe de l'angioplastie par dilatation. (Rappelons que le but de l'étude «SAPPHIRE» était d'étudier les patients à haut risque pour la chirurgie).

Les auteurs analysent ensuite la survenue d'éléments majeurs à un an. C'est ainsi, que dans le groupe chirurgical, nous aurions un taux de mortalité de 12,9% et un taux d'AVC de 7,7%; soit un taux combiné de 20,6% de décès et d'AVC à un an, alors que dans l'étude NASCET, nous avions 8% à deux ans pour les sténoses de 70 à 99% ; soit 4% par an et 18,3% en cinq ans pour les sténoses de 50 à 69% ; soit 3,6% par an (Tableau II). Nous avons donc dans l'étude standard de NASCET un taux de mort et d'accident vasculaire cérébral par an cinq fois inférieur à celui que l'on nous décrit dans l'étude «SAPPHIRE».

En conclusion : les promoteurs de l'angioplastie par dilatation sous protection analysant une série sélectionnée pour son degré de dangerosité par rapport à une intervention chirurgicale concluent : «les résultats de l'angioplastie ne sont pas inférieurs à ceux de la chirurgie d'endartériectomie». Telle est donc leur réponse; mais, à l'instar de Gertrude Stein, il faudrait aussi nous demander quelle est la vraie question?. La question serait : «est-il de l'intérêt des patients, majoritairement asymptomatiques à «haut risque chirurgical» constituant cette étude d'être proposés soit pour une angioplastie soit pour une chirurgie d'endartériectomie ?» et plus encore «la comparaison des résultats de ce groupe très sélectionné est-elle applicable à l'ensemble de la population porteuse de lésions carotidiennes ?»

Pour l'industrie, les intérêts en jeu sont considérables. On ne peut se défendre d'un certain malaise quant on lit dans deux lettres à l'éditeur provenant de deux éminents responsables de l'Université du Michigan et du John Hopkins Hospital (9,10) des réflexions sur la façon dont le lobby médico-industriel peut faire pression sur la FDA.

En conclusion, ramenons à ses justes proportions, en décomposant ses deux parties, la portée

de cette étude que l'AHA a voulu classer dans les dix meilleures publications de l'année : «l'angioplastie protégée n'est pas inférieure à la chirurgie (partie 1) dans un groupe sélectionné pour des facteurs de risques élevés vis-à-vis du traitement chirurgical (partie 2)». La préoccupation évidente est que la deuxième partie de la conclusion décrivant le caractère «à haut risque chirurgical» ne soit vite escamotée et que l'on généralise la première partie de la proposition concluant que les méthodes endovasculaires ne sont pas inférieures au traitement chirurgical. Ainsi, l'utilisation promotionnelle habile et abusive de cette étude, remarquée par l'AHA, représentera finalement un danger pour la santé tant de nos concitoyens que du budget de la Santé Publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kulbertus H.— Le «Gratin» de la Littérature Cardiologique en 2004 : une sélection annuelle de l'American Heart Association. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 84 - 88
2. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al.— Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1493 - 1501
3. Cambria RP.— Stenting for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1565 - 1567
4. Fisher CM.— Occlusion of the Internal Carotid Artery. *Arch Neurol Psychiatry*, 1951, **65**, 346 - 377
5. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.— Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 445 - 453
6. Barnett HJM, Taylor DW, Eliaziw M, et al., for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial collaborators.— Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1415-1425
7. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.— Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, **273**, 1421-1428
8. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis.— The final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *The Lancet*, 1998, **351**, 1379-1387.
9. Greenfield LJ.— Regarding «Withdrawal of article by the FDA after objection from Medtronic». *J Vas Surg*, 2004, **40**, 594
10. Perler BA.— Inappropriate industry influence on FDA processes. *J Vas Surg*, 2004, **40**, 594

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. R. Limet, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire, CHU Sart Tilman, 4000 Liège