

## LE DOSSIER

## Artériopathie des membres inférieurs

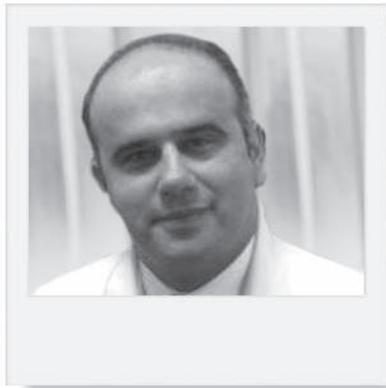
# Traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs

**RÉSUMÉ :** L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes de plus de 60 ans.

La maladie se présente, le plus souvent, sous la forme d'une claudication intermittente douloureuse et n'aboutit que dans une minorité des cas à la nécessité d'une revascularisation périphérique ou à une amputation.

La relative bénignité des symptômes ("crampe à la jambe") ne doit pas masquer la gravité de cette pathologie qui constitue, à l'instar de l'infarctus du myocarde et de l'AVC, une manifestation clinique de l'athérombose. A ce titre, elle doit bénéficier de la trithérapie par antiagrégant plaquettaire, inhibiteur de l'enzyme de conversion et statines qui a prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez ces patients.

La prise en charge globale permettant une amélioration de la qualité de vie doit passer par le traitement des facteurs de risque (avec entre autres un arrêt impératif du tabac) et par des programmes de rééducation à la marche.



→ E. MESSAS

Service de médecine vasculaire,  
HEGP, PARIS.

L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une pathologie fréquente qui touche 2 à 3 % des hommes et 1 à 2 % des femmes de plus de 60 ans. Après 5 à 10 ans de suivi, 70 à 80 % des patients symptomatiques ont une situation clinique inchangée, 20 à 30 % ont une progression de leurs symptômes, et moins de 3 % auront une progression sévère aboutissant à la nécessité d'une amputation. Par ailleurs, 20 à 30 % auront un événement coronaire mortel ou un accident vasculaire cérébral durant la même période, soulignant la nécessité d'une prévention secondaire dans cette population.

Le traitement médical s'applique plus particulièrement aux patients asymptomatiques et aux patients symptomatiques claudicants. Le patient en ischémie critique ou en ischémie aiguë relève de l'urgence et du traitement par revascularisation endoluminale ou chirurgicale, avec secondairement bien entendu un traitement médical au long cours qui

suivra les mêmes stratégies.

Nous nous concentrerons donc sur les traitements médicaux au long cours qui ont deux buts dans l'artérite :

- améliorer les symptômes ;
- améliorer le pronostic de ces patients.

Cet article fera le point sur les dernières recommandations européennes publiées dans *l'European Heart Journal* de septembre 2011 sur le diagnostic et le traitement de l'atteinte vasculaire périphérique et sur les recommandations de l'ACCP (*American College of Chest Physician*), publiées dans la revue *Chest* de février 2012.

Le traitement médical doit, de façon systématique, inclure une modification du mode de vie, avec un point particulier sur l'arrêt du tabac, l'exercice qui doit être d'au moins 30 minutes par jour, un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>, et l'intérêt d'un régime de type méditerranéen.

Au-delà de toute hypertension ou dyslipidémie, ces patients doivent systé-

## LE DOSSIER

## Artériopathie des membres inférieurs

matiquement recevoir une trithérapie comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril – étude HOPE), une statine avec une valeur cible de LDL-cholestérol inférieure à 2,5 mmol/L ou 100 mg/dL, voire une cible inférieure à 70 mg/dL (étude HPS), et un antiplaquettaire. Nous reviendrons sur le type d'antiplaquettaires et l'intérêt d'une association en fonction des présentations cliniques. En cas de diabète associé, il est recommandé de se fixer une valeur cible d'hémoglobine glycosylée inférieure à 7 %.

En l'absence d'ischémie critique ou d'ischémie aiguë chez un patient asymptomatique ou claudicant, les indications de revascularisation sont tout à fait restreintes, le plus souvent pour des lésions proximales et focales, et devront être décidées lors de discussions multidisciplinaires incluant des médecins vasculaires, des cardiologues, des neurologues, voire des néphrologues. Le principe absolu est d'éviter le pontage prothétique sous gonale qui n'est jamais indiqué en cas de claudication.

### Arrêt du tabac

Le tabac est un facteur de risque important d'artérite oblitérante des membres inférieurs. Dans la population générale, le tabagisme multiplie le risque d'artérite périphérique par 2 à 6. Les patients artéritiques qui continuent à fumer ont un risque accru d'amputation, de complications postopératoires et de mortalité postopératoire. On doit donc inciter les patients artéritiques fumeurs à s'inscrire dans un programme de désintoxication tabagique. On pourra proposer un traitement par substitutif nicotinique, ou par le bupoprion ou la varénicline, qui permettent de faciliter l'arrêt du tabac chez les patients à haut niveau de dépendance nicotinique. Ces trois médicaments cités ont démontré leur innocuité chez ces patients, y compris ceux avec atteinte cardiovasculaire. Le niveau de dépendance peut être évalué par le

questionnaire de Fagerström ou par des biomarqueurs comme la concentration en monoxyde de carbone.

### Traitement anti-cholestérolémiant

Les statines diminuent le risque de mortalité, d'événements cardiovasculaires et d'AVC chez les patients porteurs d'artérite oblitérante des membres inférieurs, avec ou sans coronaropathie connue. Dans l'étude HPS (*The Heart Protection Study*), 6748 patients avaient une artérite oblitérante des membres inférieurs. A 5 ans de suivi, la simvastatine permettait une diminution de 19 % du risque relatif et de 6,3 % du risque absolu d'événements cardiovasculaires majeurs, indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau de la cholestérolémie. Les patients artéritiques doivent avoir un LDL-cholestérol inférieur à 1 g/L, au mieux inférieur à 70 mg/dL, ou au moins une diminution de plus de 50 % du LDL-cholestérol initial quand ces niveaux de cholestérol ne peuvent pas être atteints.

Au-delà des évidences de l'efficacité des statines sur la morbi-mortalité des patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs, de nombreuses études ont montré les effets bénéfiques des statines sur la claudication intermittente elle-même. Ces études ont montré une augmentation de la distance de la marche pouvant varier en moyenne de 50 à 100 mètres. Sur une méta-analyse récente, il a été démontré que l'effet des statines pouvait induire une augmentation de la distance de marche allant jusqu'à 163 mètres.

### Traitements anti-plaquettaires et anti-thrombotiques

#### 1. Prévention primaire

Chez les patients asymptomatiques avec IPS < 0,9, les dernières recommandations

de l'ACCP 2012 sont de prescrire de l'aspirine à la dose de 75 à 100 mg (grade IIB), en ciblant plus particulièrement les patients à risque d'infarctus du myocarde et à faible risque de saignements gastro-intestinaux.

Cependant, une méta-analyse récente conduite par Seshasai *et al.*, non prise en compte par ces dernières recommandations, semble aller à l'encontre de la prise systématique d'aspirine, même chez les patients porteurs d'AOMI asymptomatique (études POPADAD et AAA [*Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial*]). En effet, cette méta-analyse portant sur plus de 100 000 participants ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'aspirine sur la mortalité cardiovasculaire ou par cancer, mais elle souligne un bénéfice de cette molécule sur la diminution des infarctus du myocarde non fatals (OR: 0,8; IC 95 % : 0,67-0,96; NNT: 162), largement contrebalancé par un risque accru de saignements gastro-entérologiques (OR: 1; 31; IC 95 % : 1,14-1,5; NNT: 73). Ces dernières données incitent donc à la prudence et à ne pas prescrire de façon systématique de l'aspirine chez ces patients asymptomatiques.

#### 2. Prévention secondaire

On inclut dans cette partie tous les patients avec atteinte artérielle périphérique symptomatique allant de la simple claudication à l'ischémie critique avec gangrène dépassée.

#### ● Simple ou double traitement anti-thrombotique

La méta-analyse de 195 essais de l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, qui a inclus 135 000 patients, dont 9214 avec AOMI, a permis de mettre en évidence une réduction significative de 23 % du risque d'IDM, d'AVC ou de décès cardiovasculaires dans le groupe de patients recevant de l'aspirine par rapport au groupe témoin (5,8 % vs 7,1 %; p < 0,004). Le bénéfice était observé

quel que soit le stade d'AOMI symptomatique, c'est-à-dire aussi bien chez les claudicants que chez les patients ayant subi une angioplastie ou un pontage.

L'étude CHARISMA a étudié, chez plus de 15 000 patients, l'efficacité de l'association aspirine + clopidogrel par rapport à un placebo associé à l'aspirine (étude en double aveugle). Globalement, il n'y a pas eu de bénéfice de la double anti-agrégation par rapport à l'aspirine utilisée seule. Dans une étude post-hoc de l'étude CHARISMA, l'effet de la double anti-agrégation dans le groupe des patients avec AOMI (2 838 patients symptomatiques et 258 asymptomatiques) a été étudié. De façon intéressante, les patients avec AOMI étaient à plus haut risque de complications cardiovasculaires que les patients sans artériopathie, et ils étaient en moyenne de deux ans plus âgés. Après un suivi moyen de 26 mois, la survenue de décès cardiovasculaires, d'IDM ou d'AVC (événement primaire de l'étude) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, même s'il y avait une petite tendance en faveur de la double anti-agrégation (7,6 % vs 8,9 % ; HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,66-1,08). Un bénéfice significatif était observé sur la survenue des IDM (2,3 % vs 3,7 % ; HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,42-0,96). Ce bénéfice très marginal ne s'accompagnait pas d'une augmentation du risque de saignements majeurs, mais d'un doublement significatif des saignements mineurs.

Pour ces raisons, et également en l'absence de démonstration du bénéfice d'une double anti-agrégation plaquettaire dans les situations d'athérombose chronique (hors syndrome coronaire aigu), une double anti-agrégation plaquettaire n'est pas recommandée dans l'AOMI. Soulignons que, chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT, l'association de 75 mg d'aspirine ou d'un placebo chez les patients recevant du clopidogrel n'a pas non plus permis d'obtenir un bénéfice sur les événements

vasculaires, mais un doublement significatif du risque d'hémorragies sévères (1,3 % vs 2,6 %).

Par ailleurs, il existe peu de données sur l'intérêt de l'association aspirine + warfarine à faible dose chez le patient artériel. Les recommandations de l'ACCP 2012, basées sur une méta-analyse récente, ne recommandent pas cette association en cas d'AOMI (grade IB).

Enfin, chez des patients claudicants ne pouvant pas réaliser d'exercices physiques et en échec de sevrage tabagique, on peut proposer l'association aspirine + cilostazol (inhibiteur de la phosphodiesterase) (grade IIC). Il faut signaler que cette molécule n'est pas remboursée en France.

#### ● *Quelle molécule ?*

Tous les consensus recommandent en première intention l'utilisation de l'aspirine à la dose de 75 à 325 mg/j. En France, l'habitude est d'utiliser une dose comprise entre 75 et 160 mg/j. En cas d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel est recommandé.

L'étude CAPRIE est une grande étude randomisée qui a inclus 19 185 patients avec un antécédent récent d'IDM ou d'AVC, ou avec un antécédent d'AOMI. L'efficacité de l'aspirine en monothérapie a été comparée à celle du clopidogrel. Les événements primaires analysés étaient la survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaires. Globalement, un bénéfice significatif en faveur du clopidogrel a été observé sur l'ensemble de la population (5,32 % vs. 5,83 % événements annuels ;  $p = 0,043$ ). L'analyse post-hoc du groupe inclus pour AOMI a montré un bénéfice plus important dans le groupe clopidogrel par rapport à l'aspirine. En effet, 3,71 % d'événements primaires étaient observés dans le groupe clopidogrel contre 4,86 % dans le groupe aspirine (RRR : 23,8 % ;  $p < 0,0028$ ).

Les recommandations considèrent toutes qu'il y a peut-être un bénéfice marginal en faveur du clopidogrel dans l'artériopathie des membres inférieurs, mais le coût et le faible bénéfice par rapport à l'aspirine ne justifient pas de recommander le clopidogrel en première intention. Sa prescription sera réservée aux intolérances à l'aspirine. Les autres molécules à faible activité anti-thrombotique (pentoxifyline, héparinoïdes ou prostanoïdes) ne sont pas indiquées au long cours chez les patients artériologiques (grade IIC).

#### ● *Durée*

La prescription d'anti-agrégants plaquettaire chez l'artériel a pour but de réduire le risque de survenue d'IDM, d'AVC ou de décès vasculaires. En effet, l'AOMI témoigne de la diffusion de l'athérosclérose chez ces patients souvent plus âgés que ceux ayant eu un IDM ou un AVC. Dans ce contexte, la prescription d'anti-agrégants plaquettaire est justifiée au long cours en monothérapie, en l'absence de contre-indication.

#### ● *Dose*

La dose recommandée d'aspirine est comprise entre 75 et 325 mg/j pour l'aspirine, l'habitude française étant de ne pas dépasser 160 mg/j. Les doses plus élevées favorisent la survenue des complications gastro-intestinales, sans bénéfice supplémentaire démontré. L'hypothèse d'une résistance biologique à l'aspirine chez les patients diabétiques a été récemment émise ; elle serait liée à une augmentation du *turn over* plaquettaire, en raison d'une plus grande activation et agrégation. Ce mécanisme pourrait théoriquement être contrebalancé par une administration biquotidienne de 75 mg d'aspirine. Si l'hypothèse est séduisante, aucune démonstration clinique n'a encore permis de démontrer un changement de pratique clinique chez les diabétiques.

## LE DOSSIER

# Artériopathie des membres inférieurs

En ce qui concerne le clopidogrel, les doses utilisées sont de 75 mg/j pour l'AOMI, sans adaptation posologique, ni recherche de résistance au clopidogrel.

### ● Les nouveaux anti-thrombotiques

Il n'existe pas de données solides sur les nouveaux anti-plaquettaires (prasugrel, ticagrélor, cangrélol, élinogrel, tétrotoban, picotamide, vorapaxar, atopaxar) dans la pathologie artérielle périphérique. Seul le vorapaxar a été testé dans une étude comparable à celle de CAPRIE, avec des patients en prévention secondaire ayant présenté un IDM, un AVC ou une AOMI, et avec traitement médical maximal. Le vorapaxar a dû être arrêté chez les patients avec antécédents d'AVC pour excès d'hémorragies. Les résultats complets de l'étude viennent d'être publiés début avril dans le *New England Journal of Medicine*.

### Traitements antihypertenseurs

L'hypertension artérielle des patients artéritiques doit être particulièrement bien contrôlée et suivre les dernières recommandations de la Société européenne d'hypertension. En général, les pressions artérielles doivent être inférieures ou égales à 140/90 mmHg, et inférieures ou égales à 130/80 mmHg chez les patients avec diabète ou insuffisance rénale chronique associé.

Comme mentionné dans l'introduction, les traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion ont montré un effet bénéfique au-delà de celui attendu, qui est la diminution de la tension artérielle chez des patients à haut risque cardiovasculaire, incluant les artéritiques. Ainsi, dans l'étude HOPE, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, en l'occurrence le ramipril, a permis une diminution significative des événements cardiovasculaires de 25 % chez les patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatiques qui avaient de plus une fraction d'éjec-

tion ventriculaire gauche conservée. Une étude plus récente, l'étude ONTARGET, utilisant un ARAII, le telmisartan, a démontré un effet équivalent à celui du ramipril sur le même type de patients.

Il faut rappeler que les bêtabloquants ne sont pas contre-indiqués en cas d'artérite oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication, mais qu'ils ne sont pas conseillés en cas d'ischémie critique. Ainsi, une méta-analyse comportant 11 études randomisées a démontré que les bêtabloquants ne diminuaient pas le périmètre de marche ou n'aggravaient pas les symptômes des patients claudicants, avec une atteinte modérée à moyenne des artères périphériques. De plus, après un suivi de 32 mois, sur 490 patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs et antécédents d'infarctus du myocarde, les bêtabloquants permettaient une diminution significative de 53 % du risque relatif de nouvel événement coronaire. Il est aussi recommandé de mettre ces patients sous bêtabloquants avant une chirurgie vasculaire, selon les dernières recommandations de l'ESC 2011. Cependant, du fait des résultats contrastés de l'étude POISE, on recommande de réaliser une titration soigneuse des doses de bêtabloquant pour atteindre une FC inférieure à 70/min (idéalement 60/min) et une pression artérielle vers 120/80 mmHg, afin d'éviter le surcroît d'AVC et de mortalité par choc septique décrit dans cette étude.

### Traitements symptomatiques

Les patients avec artérite oblitérante des membres inférieurs symptomatiques peuvent bénéficier d'une stratégie thérapeutique afin de diminuer leurs symptômes et la douleur de claudication. Le but de ces traitements est d'augmenter la distance de marche et la tolérance à l'effort. Il existe deux stratégies pour améliorer la distance de marche :

- la rééducation ;
- les traitements pharmacologiques.

### 1. Rééducation

Chez les patients claudicants, les programmes d'exercices contrôlés permettent d'améliorer les symptômes et la capacité à l'effort. Dans une méta-analyse incluant plus de 1 200 participants avec des douleurs de claudication à la jambe et traitement médical classique, l'intérêt de l'exercice a été évalué. Le programme d'exercice permettait une amélioration significative, pouvant aller de 50 à 200 %, et persistant jusqu'à 2 ans.

L'ensemble de cette étude concernait des exercices de reconditionnement faits sur une période courte, avec des périodes d'exercices intensifs, supervisés par des professionnels de santé. Une méta-analyse récente a d'ailleurs montré la supériorité de ces programmes de rééducation à la marche, supervisés par des professionnels de santé, versus un traitement de rééducation par la marche en autoévaluation. En moyenne, les patients gagnaient 150 mètres.

En général, ces programmes de training duraient 3 mois, avec 3 sessions par semaine de 30 à 60 minutes chacune. Après cette phase, les patients seront bien sûr incités à poursuivre par un exercice quotidien d'au moins 30 minutes. Les patients en classe IV de la classification de Leriche et Fontaine ne devront pas participer à ces sessions d'exercices.

### 2. Pharmacothérapie

De nombreux médicaments revendiquent une efficacité sur la distance de marche des patients artéritiques. En réalité, cette efficacité est généralement modérée à moyenne, avec des intervalles de confiance très larges. De plus, les mécanismes d'action de ces médicaments sont très variables, et le plus souvent peu clairs.

Les médicaments qui ont la meilleure preuve d'efficacité sont discutés plus bas. Parmi eux, ceux qui sont le mieux

documentés sont le cilostazol et le naftidrofuryl. Le cilostazol est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type III. Dans une analyse regroupant 9 études et 1 258 patients, comparant le cilostazol avec un placebo, cette molécule a permis une amélioration absolue de 42,1 mètres versus placebo, avec un  $p < 0,001$ , sur un suivi de 20 semaines en moyenne. Dans une autre méta-analyse, la distance maximale de marche a été augmentée de 36 mètres en moyenne avec cilostazol 50 mg/j, et de 70 mètres avec une dose de 100 mg/j. Une amélioration de la qualité de vie a aussi été rapportée chez les patients claudicants recevant du cilostazol. Cependant, ce médicament doit être évité en cas d'insuffisance cardiaque; les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, la diarrhée, la sensation de malaise et les palpitations.

La deuxième molécule d'intérêt dans cette indication est le naftidrofuryl, disponible en Europe depuis de nombreuses années. Il s'agit d'un antagoniste de la 5 hydroxytryptamine de type 2, avec activité antiagrégante plaquettaire. L'efficacité de ce médicament a été évaluée dans une méta-analyse regroupant 5 études et 888 patients: l'augmentation de la distance de marche sans douleur était de 26 % versus placebo. Cet effet positif a été confirmé par une analyse Cochrane récente. La qualité de vie était aussi améliorée par ce médicament. Les effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux modérés.

Le pentoxyfylline, la carnitine et le buflomédil n'ont pas de preuve établie sur l'amélioration de la distance de marche. De plus, le buflomédil a été récemment retiré du marché en Europe à cause de potentiels effets cardiaques graves.

Les antihypertenseurs n'ont pas d'effet sur la distance de marche. Les statines, nous l'avons vu, ont un effet sur la distance de marche pouvant aller de 50 à 100 mètres, avec une dernière méta-analyse allant jusqu'à 163 mètres. Pour ce

qui est des antiagrégants plaquettaires, il y a très peu de données. Une méta-analyse, regroupant des études avec 5 médicaments, la cyclopédine, le cloricromène, le mésoglycan, l'indobufène et le défibrotide, retrouve une augmentation de la distance de marche de 59 mètres. Cependant, ces données sont trop dispersées pour pouvoir être exploitées.

## Conclusion

Le traitement médical de l'artérite oblitérante des membres inférieurs doit comporter de façon systématique un antiagrégant plaquettaire à type d'aspirine (en cas d'intolérance, on peut utiliser le clopidogrel), une statine (quel que soit le niveau de cholestérol) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un ARAII de type telmisartan. Les bêtabloquants peuvent être indiqués chez le claudicant en cas d'antécédent de cardiopathie ischémique. Les traitements symptomatiques sont de peu d'efficacité au niveau médical.

Le programme de rééducation à l'effort et à la marche a prouvé son efficacité, ainsi que deux classes de médicaments: le cilostazol et le naftidrofuryl. Les statines aussi ont démontré une efficacité substantielle sur le périmètre de marche des claudicants.

Enfin, une prise en charge globale du risque cardiovasculaire de ces patients est primordiale, car c'est lui qui détermine leur devenir et leur pronostic à long terme.

## Bibliographie

1. WATSON L, ELLIS B, LENG GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 4: CD000990.
2. GARDNER AW, POEHLMAN E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA*, 1995; 274: 975-980.

3. BENDERMACHER BL, WILLIGENDAEL EM, TEJINK JA *et al*. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 2: CD005263.
4. HIATT WR, WOLFEL EE, MEIER RH *et al*. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation*, 1994; 90: 1866-1874.
5. HODGES LD, SANDERCOCK GR, DAS SK *et al*. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2008; 28: 32-37.
6. CLAEYS R, BOGAERT M, CLEMENT D. Study on the non-drug, conservative treatment of intermittent claudication. *T Geneeskunde*, 1982; 38: 585-588.
7. TREAT-JACOBSON D, BRONAS UG, LEON AS. Efficacy of arm-ergometry versus treadmill exercise training to improve walking distance in patients with claudication. *Vasc Med*, 2009; 14: 203-213.
8. PANDE RL, HIATT WR, ZHANG P *et al*. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med*, 2010; 15: 181-188.
9. MOMSEN AH, JENSEN MB, NORAGER CB *et al*. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 463-474.
10. O'DONNELL ME, BADGER SA, SHARIF MA *et al*. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 1226-1234.
11. LEHERT P, COMTE S, GAMAND S *et al*. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994; 23 Suppl 3: S48-S52.
12. DE BACKER T, VANDER STICHELE R, LEHERT P *et al*. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*, 2009; 338: b603.
13. SPENGLER F, CLEMENT D, BOCCALON H *et al*. Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. *Int Angiol*, 2002; 21: 20-27.
14. BREVETTI G, DIEHM C, LAMBERT D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 1618-1624.
15. HIATT WR, REGENSTEINER JG, CREAGER MA *et al*. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med*, 2001; 110: 616-622.
16. LEIZOROVICZ A, BECKER F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obs-

## LE DOSSIER

## Artériopathie des membres inférieurs

- structive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation*, 2008; 117: 816-822.
17. DE BACKER TL, VANDER STICHELE RH, VAN BORTEL LM. Bias in benefit – risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf*, 2009; 32: 283-291.
  18. DE BUYZERE ML, CLEMENT DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008; 50: 238-263.
  19. SHAHIN Y, MAZARI F, CHETTER I. Do angiotensin converting enzyme inhibitors improve walking distance in patients with symptomatic lower limb arterial disease? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Surg*, 2011; 9: 209-213.
  20. BOGAERT MG, CLEMENT DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J*, 1983; 4: 203-204.
  21. PARAVASTU SC, MENDONCA DA, DA SILVA A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009; 38: 66-70.
  22. NICOLAI SP, KRUIDENIER LM, BENDERMACHER BL. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 2: CD006888.
  23. LABROPOULOS N, WIERKS C, SUFFOLETTO B. Intermittent pneumatic compression for the treatment of lower extremity arterial disease: a systematic review. *Vasc Med*, 2002; 7: 141-148.
  24. MORROW DA, BRAUNWALD E, BONACA MP *et al.* Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1404-1413.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Résultats de l'étude PARTNER à deux ans

Edwards Lifesciences Corporation a annoncé la publication des résultats à long terme (d'une durée de deux ans minimum) sur les patients à haut risque de la cohorte A de l'étude PARTNER – une comparaison randomisée des patients traités par remplacement de la valve aortique par voie chirurgicale ou par voie transcathéter de la valve cardiaque Edwards SAPIEN – dans le *New England Journal of Medicine*. Ces données ont été également présentées lors des 61<sup>es</sup> sessions annuelles de l'*American College of Cardiology* à Chicago.

Chez les patients traités par remplacement de la valve aortique par cathéter (TAVI) Edwards SAPIEN, la mortalité toute cause à deux ans s'élève à 33,9 %, ce qui est statistiquement équivalent aux 35 % des patients ayant subi un remplacement valvulaire aortique à cœur ouvert. Les investigateurs ont conclu que : *“Ce suivi à deux ans des patients de l'essai PARTNER est favorable à l'utilisation du TAVI comme une alternative à la chirurgie chez les patients à haut risque souffrant de sténose aortique retenus dans le cadre de l'étude. Les deux traitements sont similaires s'agissant de la mortalité, de la réduction des symptômes cardiaques et de l'amélioration de l'hémodynamique de la valve.”* La présentation inclut également des données allant jusqu'à 36 mois qui présentent des évolutions semblables.

Les investigateurs indiquent que les précédents résultats ont suscité des inquiétudes au sujet du TAVI comme responsable de l'augmentation des AVC précoces, voire tardifs. Cependant, au cours de la période de suivi considérée dans l'étude PARTNER, les données disponibles à long terme montrent qu'il n'existe aucune différence significative entre le risque d'AVC entre les patients traités par TAVI et ceux traités par voie chirurgicale.

Les prédicteurs de la mortalité pour l'ensemble de la cohorte de l'étude, ainsi que pour chacun des groupes randomisés, ont également été étudiés. Les auteurs ont fait part d'une nouvelle observation importante : la régurgitation paravalvulaire après TAVI est associée à la mortalité tardive et peut être liée à des facteurs tels que le rapport de la taille de la valve transcathéter avec la taille de la valve d'origine du patient. Selon eux, *“l'utilisation régulière de techniques d'imagerie 3D a dernièrement permis d'améliorer l'évaluation de la taille de l'anneau valvulaire, permettant alors de mieux sélectionner des valves de taille plus adaptée.”*

J.N.

D'après un communiqué de presse de Edwards Lifesciences Corporation