

I Revues générales

Place des anticoagulants oraux directs dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

RÉSUMÉ : Alors que la physiopathologie prothrombogène de l'athérosclérose suggérerait un net bénéfice des associations antithrombotiques chez le sujet artériopathe, les données des différentes études menées jusqu'à présent ont formellement souligné le risque hémorragique accru des antivitamines K (AVK) au long cours dans cette indication.

La découverte des anticoagulants oraux directs (AOD) a représenté une avancée majeure dans le domaine des antithrombotiques. Au moins aussi efficaces que les AVK et responsables de moins d'hémorragies majeures, les AOD sont aujourd'hui le traitement de première intention dans la maladie thromboembolique veineuse et la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les résultats de l'étude COMPASS donnent un nouvel élan à la prévention secondaire des sujets artériopathes et ouvrent de nouvelles voies d'amélioration de leur pronostic général et local.



I. DÉSORMAIS^{1,2}, V. ABOYANS^{1,3}

¹ Faculté de médecine, Inserm U1094, LIMOGES.

² Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire ; Médecine vasculaire, CHU de LIMOGES.

³ Service de Cardiologie, CHU de LIMOGES.

La principale étiologie de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est l'athérosclérose, un processus systémique intéressant les lits artériels dans leur ensemble. De ce fait, l'AOMI est non seulement une atteinte vasculaire locale mais aussi le marqueur d'une affection générale. Au-delà du risque local d'amputation ou de revascularisation, les sujets porteurs d'une AOMI (symptomatique ou non) présentent un risque cardiovasculaire (CV) accru (infarctus du myocarde [IDM], accident vasculaire cérébral [AVC]) [1].

La présence d'un index de pression systolique (IPS) $\leq 0,9$ chez un patient double le risque de morbi-mortalité CV à 10 ans [2]. Cette double atteinte, locale et générale, de l'AOMI est prise en compte dans la définition des stratégies thérapeutiques et justifient le volet de prévention cardiovasculaire générale dans la prise en charge des sujets AOMI, en complé-

ment de la thérapeutique locale dédiée à améliorer la perfusion du membre [3].

La prise en charge globale CV a pour but d'éviter la progression et la complication de l'affection athéromateuse au niveau des autres territoires vasculaires, en particulier cardiaque et cérébral, et fait appel à des mesures physiques, au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires ainsi qu'à des thérapeutiques médicamenteuses.

L'athérosclérose est définie par une association variable de remaniements et des modifications de l'endothélium et de la média. Celles-ci provoquent une surexpression des molécules d'adhésion, des chémokines, des facteurs de croissance, de matrice extracellulaire (collagènes, fibronectine) responsables de la fibrose, de la sténose et de la rétention des lipides dans la plaque. Parallèlement, le processus d'athérosclérose est respon-

sable d'une surexpression des métalloprotéases entraînant le remodelage et la fragilisation de la plaque, et d'une surexpression des protéines de l'hémostase (FT, PAI-1) générant un effet prothrombotique. Les lésions d'athérosclérose finissent par aboutir à des complications thromboemboliques (thrombose sur plaque, rupture ou ulcération, embolies distales d'agrégats plaquettaires) responsables de la morbi-mortalité cardiovasculaire [4].

Dans cette logique, le traitement antithrombotique (antiplaquettaire et anticoagulant) a conquis une place importante dans les pathologies cardiovasculaires et tout particulièrement dans la maladie coronaire.

Les antiplaquettaires dans l'AOMI

L'effet des antiplaquettaires dans le traitement de l'AOMI a été évalué en termes de bénéfice local et aussi général. Concernant le pronostic local, le traitement antiplaquettaire s'est avéré être associé à une diminution de 30 % du risque d'occlusion artérielle à 19 mois ainsi qu'à une diminution du nombre d'hospitalisations pour revascularisation (18 % vs 22 %) [5]. Au-delà, le traitement antiplaquettaire a aussi démontré son efficacité globale dans la réduction d'environ 25 % des événements cardiovasculaires chez les sujets présentant une AOMI symptomatique [6]. C'est pourquoi les principales recommandations comme celles de l'ESC soutiennent le recours aux antiplaquettaires (aspirine ou notamment clopidogrel) dans cette indication [3].

Cependant, malgré le recours à ce traitement, un risque thrombotique résiduel persiste. À titre d'illustration, dans l'essai EUCLID [7] comparant le clopidogrel au ticagrélor : les patients atteints d'AOMI ont présenté un taux d'événements CV fatals ou non fatals d'environ 10,7 % à 30 mois, et ce malgré un taux satisfaisant

de recours aux thérapeutiques préventives telles que les statines. Ainsi, il reste encore une marge de bénéfice potentielle si l'on peut intensifier le traitement antithrombotique sans excéder le risque hémorragique.

La bithérapie associant le clopidogrel et l'aspirine vs l'aspirine seule a été évaluée dans l'étude CHARISMA [8]. L'étude concernait des sujets présentant une maladie coronaire documentée et/ou une affection cérébrovasculaire documentée et/ou une AOMI patente

et/ou 2 facteurs de risque majeurs ou 1 facteur mineur et 1 facteur majeur ou 3 facteurs mineurs. Alors que la différence en termes d'événement cardiovasculaire n'était pas significative concernant la population générale de l'étude, chez les sujets porteurs d'une maladie cardiovasculaire documentée, le duo aspirine + clopidogrel avait démontré une réduction de 12,5 % du risque relatif d'IDM, d'AVC et de mortalité cardiovasculaire sans augmentation du risque d'hémorragie sévère comparativement à l'aspirine seule.

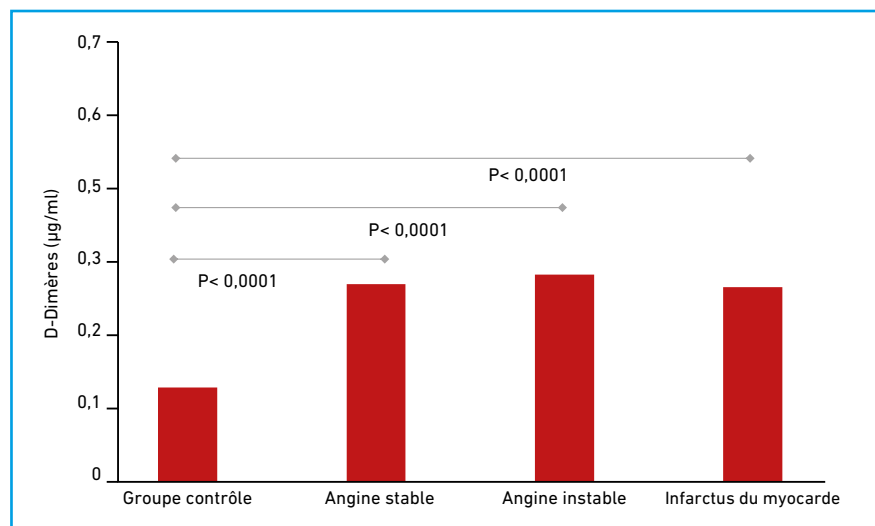


Fig. 1 : Taux de D-dimères aux différents stades de la pathologie athéromateuse coronaire. Adaptée de [9].

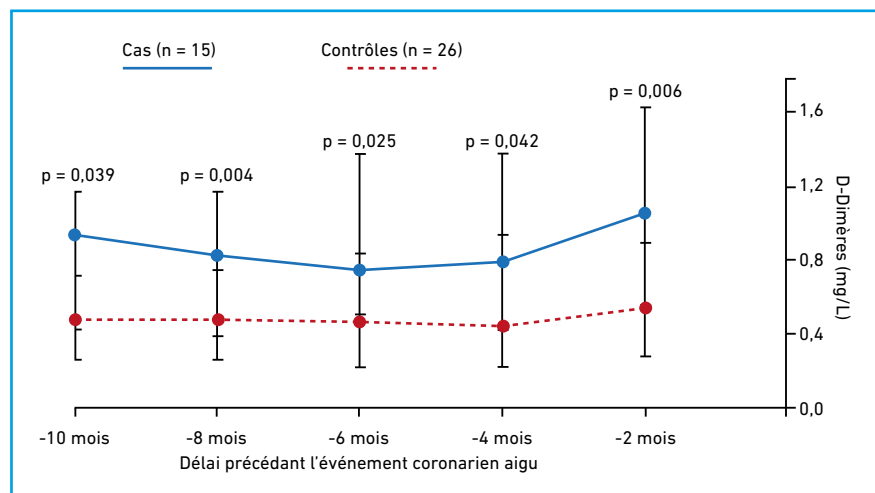


Fig. 2 : Comparaison des taux de D-dimères chez 2 groupes d'artériopathes stables, en bleu ceux présentant par la suite des événements CV et en rouge ceux n'ayant pas d'événements durant la période de suivi. Adaptée de [11].

I Revues générales

Dans le sous-groupe très limité des patients ayant une AOMI, une analyse *post hoc* montrait que l'association aspirine + clopidogrel réduisait la survenue du critère primaire combiné de 15 %, ce qui n'atteignait pas la significativité. Cette diminution se faisait au prix d'une augmentation des hémorragies mineures.

Au-delà de l'activation plaquettaire, l'atteinte artérielle athéromateuse s'accompagne d'une augmentation de la formation et de la dégradation de fibrine. Celle-ci est présente autant à la phase aiguë de la pathologie athéromateuse que lors de la phase chronique dite "stable" (**fig. 1**) [9] et le taux de D-dimères, produits de dégradation de la fibrine, semble avoir une valeur prédictive de survenue d'événement aigu dans le futur (**fig. 2**) [10, 11] avec une augmentation progressive des taux de D-dimères en amont de l'événement.

■ Les AVK dans l'AOMI

Ces données ont ravivé l'hypothèse du bénéfice d'un traitement antithrombotique plus agressif. En ce sens, le traitement anticoagulant par AVK à plus forte dose (INR: 3-4,5) en monothérapie chez les sujets revascularisés comparé au traitement antiplaquettaire [12] s'est avéré un échec en termes de risque hémorragique encouru. L'idée du renforcement du traitement antithrombotique usuel par une association anticoagulant + antiplaquettaire a fait son chemin.

Le premier traitement anticoagulant étudié dans l'AOMI, la warfarine (avec un INR > 2) en association avec un antiplaquettaire (aspirine/clopidogrel/ticagrélor) n'a pas démontré une efficacité supérieure à la monothérapie antiplaquettaire dans la prévention des événements CV (RR: 0,91; IC 95 %: 0,74-1,12) [13]. Cette bithérapie provoquait, parallèlement, une augmentation du risque hémorragique: hémorragie majeure (RR: 3,41; IC 95 %: 1,84-6,34) ou

mineure (RR: 2,82; IC 95 %: 1,43-5,58). Ces mêmes résultats ont été retrouvés chez les sujets AOMI revascularisés (1) avec l'association warfarine taux INR dit "classique" (2-3) [14] ou taux INR plus faible (1,4-2,8) [15].

De même, le traitement anticoagulant par héparine ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dose curative, accompagné d'une augmentation du risque hémorragique, n'a pas démontré une efficacité de prévention des événements CV supérieure à celle des antiplaquettaires [16].

■ AOD: nouvelles perspectives

L'idée abandonnée de l'utilisation des anticoagulants dans la prévention secondaire chez les sujets avec une pathologie athérosclérotique a été ravivée avec la découverte et l'utilisation des AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) dans la prévention des AVC chez les sujets en fibrillation auriculaire (FA) ou comme traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Au-delà de leur rôle dans la cascade de la coagulation, le facteur Xa et la thrombine sont des importants modulateurs de signalisation cellulaire *via* le récepteur PAR (*Protease-activated receptor*). Cet effet pro-inflammatoire au niveau de la paroi artérielle a été démontré comme étant contributif au processus d'athérosclérose [17].

L'endothélium, les plaquettes, les cytokines et chémokines pro-inflammatoires et les sérines protéases (facteur tissulaire, facteur Xa, thrombine), *via* l'activation des PAR, ont un rôle majeur dans l'inflammation et la migration leucocytaire qui aboutit à l'athérosclérose [18].

Les études précliniques ont démontré l'effet bénéfique et protecteur des inhibiteurs directs du facteur Xa et de la thrombine sur l'évolution de la plaque

d'athérome [19, 20]. Chez les souris déficientes en apolipoprotéine E, l'inhibition directe de la thrombine a un effet freinateur, voire réducteur, sur la formation et la croissance de la plaque d'athérome [20]. Parallèlement, l'inhibition directe du facteur Xa réduit le taux des sténoses post-angioplastie sur artères athéromateuses chez les lapins [21]. Ces résultats sont actuellement en cours d'évaluation clinique en termes de prévention de la dysfonction endothéliale et de progression de l'athérosclérose chez les sujets en FA [22].

En complément de cet effet "anti-athéromateux" encore hypothétique, les avantages des AOD comparés à la warfarine sont non seulement la facilité d'usage due à la pharmacodynamie plus simple, sans la nécessité du monitoring au long cours, mais aussi, à efficacité égale, le moindre risque d'hémorragies majeures, en particulier d'hémorragies intracrâniennes [23].

L'indication dans la pathologie athéromateuse a été justifiée par les bénéfices observés dans l'étude ATLAS ACS-TIMI 51 avec l'association à faible dose rivaroxaban + bithérapie antiplaquettaire chez les sujets présentant un syndrome coronarien aigu.

>>> À ce jour, une étude randomisée de phase III a étudié le rivaroxaban à faible dose chez les sujets ayant une AOMI: l'étude COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies*). Ayant inclus plus de 27 000 patients avec une pathologie athérosclérotique avérée (maladie coronaire ou artériopathie périphérique), l'étude COMPASS a comparé le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg × 2 associé à l'aspirine, ou 5 mg × 2 seul) à l'aspirine seule dans la réduction des événements cardiovasculaires. Sur la totalité des sujets inclus, 7 470 présentaient une atteinte athéromateuse périphérique (carotidienne ou AOMI), dont 6 048 symptomatiques. L'essai a été prématurément arrêté après un suivi

moyen de 21 mois suite à la réduction significative (de 24 %) du critère de jugement principal (décès CV, accidents coronaires et cérébraux) (**fig. 3**), au prix d'un excès d'accidents hémorragiques (+ 0,7 % par an) non fatals [24].

Le bénéfice net (**tableau I**) incluant le critère principal et les hémorragies majeures est significativement en faveur de la bithérapie (RR = 0,79), comme en témoigne la réduction significative de la mortalité (-0,4 % par an).

Parallèlement, l'association rivaroxaban-aspirine a apporté un bénéfice net concernant le pronostic local des sujets AOMI autant en termes de survenue d'événements majeurs que d'amputation (**tableau II**). Aucun résultat probant n'a été obtenu avec le rivaroxaban seul (du moins dans la courte période de l'étude), ce qui souligne l'intérêt de l'association antithrombotique.

Ces dernières années, un nombre croissant d'études négatives nous avait fait perdre l'espoir d'une amélioration du pronostic des sujets artériopathes. L'étude COMPASS avec le bénéfice net de l'association anticoagulant "minidose" + antiplaquettaire (rivaroxaban 2,5 mg x 2/j + aspirine 100 mg) dans la réduction du risque de décès, d'IDM ou d'AVC ainsi que du risque local, sans risque accru d'hémorragie fatale ou intracrânienne, ouvre la possibilité d'une meilleure thérapeutique des sujets AOMI.

Dans la suite logique de ces résultats, des études sont en cours afin d'analyser l'efficacité des AOD chez les sujets AOMI revascularisés.

>>> Dans l'étude ePAD, 203 sujets ayant bénéficié d'une procédure endovasculaire pour des lésions fémoro-poplitées [25] ont été randomisés en 2 groupes :
– l'un ayant de l'endoxaban 60 mg + aspirine pendant 3 mois suivi d'aspirine 100 mg seule ;
– l'autre sous clopidogrel avec dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg associée à l'aspirine 100 mg durant 3 mois, suivie d'aspirine seule.

Les critères primaires de sécurité et d'efficacité sont respectivement le saignement selon les critères ISTH et le taux d'occlusion ou resténose des zones revascularisées. Les résultats préliminaires à 6 mois ne montrent aucune différence entre les 2 groupes, tant sur le plan de la sécurité que de l'efficacité [26].

>>> Au même titre, l'étude VOYAGER analyse l'efficacité du rivaroxaban

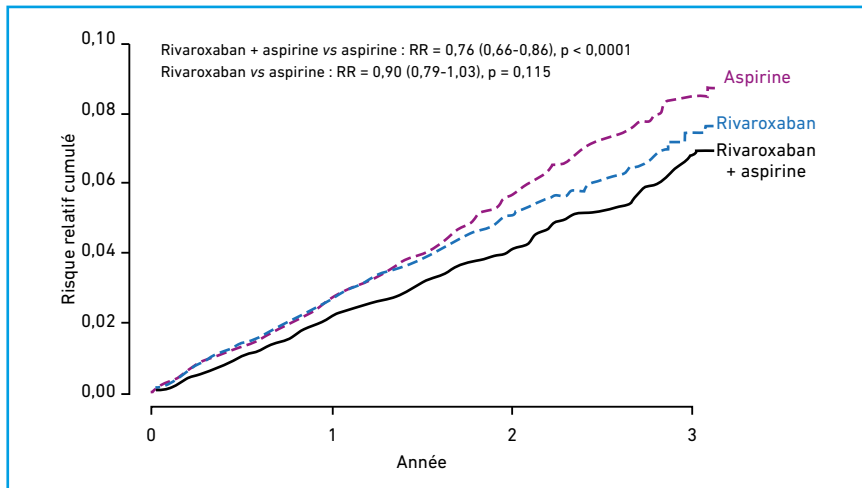


Fig. 3 : Incidence cumulative du critère de jugement principal (décès CV, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les sujets ayant une artériopathie périphérique – étude COMPASS. Adaptée de [24].

	Rivaroxaban + aspirine n = 9,152		Aspirine n = 9,126		Rivaroxaban + aspirine vs aspirine		
	n	%	n	%	RR	IC 95 %	p
Critère de jugement principal + hémorragies majeures	426	4,7	529	5,8	0,80	0,70-0,91	0,0005

Tableau I : Bénéfice net de l'association rivaroxaban + aspirine chez les sujets ayant une artériopathie périphérique – étude COMPASS. Adaptée de [24].

	R + A n = 2,492		A n = 2,504		R + A vs aspirine	
	n (%)	n (%)	RR (IC 95 %)	p		
Événements majeurs ¹	30 (1,2)	56 (2,2)	0,54 (0,35-0,84)	< 0,005		
Amputation majeure	5 (0,2)	17 (0,7)	0,30 (0,11-0,80)	0,01		
Événements majeurs ¹ + amputation majeure	32 (1,3)	60 (2,4)	0,54 (0,35-0,82)	0,004		

A : aspirine ; R : rivaroxaban.

¹ Événements majeurs : ischémie aiguë, ischémie critique, amputation.

Tableau II : Pronostic local des sujets AOMI dans l'étude COMPASS. Adaptée de [24].

Revue générale

2,5 mg x 2 en association avec l'aspirine vs l'aspirine seule chez près de 6 500 sujets après une revascularisation infra-inguinale. Les résultats sont attendus en 2019.

La bithérapie antithrombotique (antiplaquettaire-anticoagulant) initialement étudiée sans succès dans la pathologie athérosclérotique et formellement contre-indiquée dans nos pratiques semble enfin avoir retrouvé le duo efficace. Il restera à affiner les résultats existants ou à venir pour optimiser le rapport bénéfice/risque chez les patients artériopathes.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRIQUI MH, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 2015;116:1509-1526.
2. FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I *et al*. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008;300:197-208.
3. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK MEL *et al*. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVs). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018;71:111.
4. DAVIES MJ, SLATER TF. Studies on the photolytic breakdown of hydroperoxides and peroxidized fatty acids by using electron spin resonance spectroscopy. Spin trapping of alkoxyl and peroxy radicals in organic solvents. *Biochem J*, 1986;240:789-795.
5. BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009;373:1849-1860.
6. BAIGENT C, SUDLOW C, COLLINS R *et al*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002;324:71-86.
7. HIATT WR, FOWKES FG, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.

POINTS FORTS

- Le processus d'athérosclérose est responsable d'un effet prothrombotique. Au-delà de l'activation plaquettaire, l'atteinte artérielle athéromateuse s'accompagne d'une augmentation de la formation et de la dégradation de fibrine.
- L'effet des antiplaquettaires dans le traitement de l'AOMI a fait ses preuves en termes de bénéfice local et aussi général. Toutefois, un risque thrombotique résiduel persiste.
- Le renforcement du traitement antithrombotique usuel par une association anticoagulant + antiplaquettaire n'a pas démontré une efficacité supérieure à la monothérapie antiplaquettaire dans la prévention des événements CV. Parallèlement, il est responsable d'une augmentation du risque hémorragique.
- L'idée abandonnée de l'utilisation des anticoagulants dans la prévention secondaire chez les sujets ayant une pathologie athérosclérotique a été ravivée avec la découverte et l'utilisation des AOD dans la prévention des AVC chez les sujets en FA ou comme traitement de la MTEV.
- L'étude COMPASS avec le bénéfice net de l'association anticoagulant "minidose" + antiplaquettaire dans la réduction du risque de décès, d'IDM ou d'AVC ainsi que du risque local, sans risque accru d'hémorragie fatale ou intracrânienne, ouvre la perspective d'une meilleure thérapeutique des sujets AOMI.

8. BERGER JS, BHATT DL, STEG PG *et al*. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J*, 2011;162:98-105.
9. PAWLUS J, HOLUB M, KOZUCH M *et al*. Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease. *Int J Lab Hematol*, 2010;32:320-328.
10. MENOWN IB, MATHEW TP, GRACEY HM *et al*. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study. *Am Heart J*, 2003; 145:986-992.
11. McDERMOTT MM, LIU K, GREEN D *et al*. Changes in D-dimer and inflammatory biomarkers before ischemic events in patients with peripheral artery disease: The BRAVO Study. *Vasc Med*, 2016;21:12-20.
12. ANAND SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*, 2000;355:346-351.
13. ANAND S, YUSUF S, XIE C *et al*. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 2007;357:217-227.
14. SARAC TP, HUBER TS, BACK MR *et al*. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg*, 1998;28:446-457.
15. JOHNSON WC, WILLIFORD WO, CORSON JD *et al*. Hemorrhagic complications during long-term postoperative warfarin administration in patients undergoing lower extremity arterial bypass surgery. *Vascular*, 2004;12:362-368.
16. COSMI B, CONTI E, COCCHERI S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants)

- for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;CD001999.
17. BORISSOFF JI, SPRONK HM, TEN CATE H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011;364:1746-1760.
 18. ESMON CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost*, 2014;111:625-633.
 19. LEE IO, KRATZ MT, SCHIRMER SH *et al.* The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012;343:253-257.
 20. BORISSOFF JI, OTTEN JJ, HEENEMAN S *et al.* Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein e-deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil-dependent manner. *PLoS One*, 2013;8:e55784.
 21. RAGOSTA M, GIMPLE LW, GERTZ SD *et al.* Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation*, 1994; 89:1262-1271.
 22. JIN-BAE K, HYUN JJ, JUNG MYUNG L *et al.* Evaluation of the vascular protective effects of new oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation (PREFER-AF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016;17:422.
 23. CHAI-ADISAKSOPHA C, CROWTHER M, ISAYAMA T *et al.* The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2014;124:2450-2458.
 24. ANAND SS, BOSCH J, EIKELBOOM JW *et al.* COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32409-1.
 25. TANGELDER MJ, NWACHUKU CE, JAFF M *et al.* A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention. *J Endovasc Ther*, 2015;22:261-268.
 26. MOLL F, BAUMGARTNER I, JAFF M *et al.* Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther*, 2018;25:158-168.

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