

I Revues générales

Diagnostic, prise en charge médicale et suivi de l'AOMI

RÉSUMÉ : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est définie par l'atteinte athéromateuse des artères périphériques, de l'aorte abdominale aux artères distales jambières, avec une abolition des pouls distaux. Longtemps sous-estimée, cette pathologie est en constante augmentation dans le monde et doit faire rechercher impérativement d'autres atteintes athéromateuses concomitantes. Les traitements médicamenteux sont bien connus et nous disposons désormais de nouvelles armes thérapeutiques pour contrôler au mieux ces patients à très haut risque cardiovasculaire. Il ne faut pas négliger le temps de la rééducation vasculaire supervisée à la marche, primordiale chez le claudicant.



G. DÉTRICHÉ

Centre d'explorations vasculaires Chalgrin, PARIS.
Service de médecine vasculaire, hôpital européen Georges Pompidou, université de Paris Cité.

■ Diagnostic

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est définie par des sténoses et/ou occlusions athéromateuses des artères périphériques allant de l'aorte abdominale aux artères distales jambières (tibiales antérieure et postérieure, fibulaire) avec abolition des pouls distaux et des index de pression systolique (IPS) à la cheville inférieurs à 0,9 ou supérieurs à 1,3. C'est une maladie artérielle périphérique dont la morbi-mortalité est en constante augmentation dans le monde. elle touchait 200 millions de personnes en 2010 selon les estimations et 237 millions en 2015 [1]. Cette tendance ne fera que se confirmer avec le vieillissement de la population [2] et la prépondérance des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le premier examen à réaliser est la prise d'IPS de cheville au repos, à visée diagnostique. Il s'agit du rapport de la pression artérielle systolique pédieuse et tibiale postérieure sur la pression artérielle systolique humérale la plus haute mesurée aux deux bras. L'IPS de repos a une bonne sensibilité (comprise entre 79 et 95 %) et une bonne spécificité (> 95 %) pour détecter l'AOMI chez des patients

suspects. Cependant, dans certaines situations, un IPS > 1,3 révèle des artères incompressibles, la médiacalcosse. C'est le cas notamment des patients insuffisants rénaux chroniques et dialysés, des diabétiques et des patients très âgés. Il faut alors pousser les explorations complémentaires pour diagnostiquer l'AOMI, notamment avec l'index de pression systolique au gros orteil, le test de marche de six minutes, le test de marche sur tapis roulant avec mesure des IPS après l'effort.

L'échographie-Doppler artériel de l'aorte et des membres inférieurs est le premier examen complémentaire à demander en première intention. S'inscrivant dans la continuité de l'examen physique du médecin vasculaire, elle est un examen non irradiant permettant de localiser les plaques athéromateuses, de quantifier des sténoses et leur retentissement hémodynamique, de quantifier des occlusions artérielles et de mesurer le retentissement des oblitérations ou des sténoses artérielles en distalité au niveau des artères jambières et de l'arche plantaire.

Face au sous-diagnostic, nous ne pouvons pas garder une attitude attentiste.

En effet, trop peu de patients sont actuellement traités selon les recommandations... qui datent de 2017 [3]. Comme nous le détaillerons ci-après, la prise en charge de l'AOMI reste globalement peu coûteuse : sevrage impératif du tabac, prise en charge de l'hypertension artérielle avec en premier lieu l'instauration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste du système rénine-angiotensine (ARA2), l'actualisation des cibles thérapeutiques concernant le LDLc [4] et l'introduction d'un antiplaquettaire. Enfin, trop souvent négligée mais pierre angulaire du traitement de l'AOMI au stade claudication intermittente, la rééducation vasculaire supervisée à la marche demeure une étape clé pour tout patient claudicant.

Ces messages importants doivent être connus de tous les médecins vasculaires et cardiologues, en lien avec des équipes spécialisées, afin d'être connus et appliqués par nos patients. Ce traitement médical est la clé de voûte de la prise de ces patients à très haut risque cardiovasculaire, permettant une meilleure réduction de la morbi-mortalité. En effet, les patients souffrant d'AOMI symptomatique (dès le stade claudication) présentent un risque augmenté de 4 à 5 % par an d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs par décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral (regroupés sous le terme de MACE pour *Major Adverse Cardiac Event*) et un risque augmenté de 1 à 2 % par an d'événements indésirables au niveau des membres inférieurs par amputation ou ischémie aiguë du membre initialement atteint (regroupés sous le terme de *MALE pour Major Adverse Limb Event*) [5].

Prise en charge : les traitements médicamenteux

1. Les antithrombotiques

Dans la pathologie artérielle du membre inférieur, les antithrombotiques ont été

longtemps représentés par les antiplaquettaires et notamment l'aspirine. Le développement de nouvelles molécules antithrombotiques telles que les inhibiteurs du P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) et l'avènement des anticoagulants oraux directs tels que le rivaroxaban (anti Xa) ont justifié de nouvelles études chez les patients artéritiques. Nous ne développerons pas ici les anti-PAR1 (vorapaxar) et les anti-GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide).

>>> L'aspirine

Cette molécule est depuis longtemps la base du traitement dans l'AOMI symptomatique, dès le stade de claudication intermittente [3]. En effet, initialement, elle était utilisée dès le stade asymptomatique mais son usage dans ce cadre a été infirmé par deux études, l'une en population générale avec un IPS < 0,95 [6] et l'autre chez des patients diabétiques avec un IPS < 1 [7]. Il est important de noter qu'il s'agit d'une AOMI asymptomatique isolée, sans atteinte coronaire ni cérébrale. La plupart des patients ne présentent pas de signe clinique de maladie coronaire ou vasculaire cérébrale, ce qui implique que nous devons activement les rechercher dans ce contexte. En effet, un patient artéritique a un risque d'avoir une atteinte coronaire simultanée compris entre 25 et 70 %, une sténose significative des artères rénales entre 10 et 23 %, et une sténose carotidienne significative entre 14 et 19 % [3].

>>> Le clopidogrel

Le clopidogrel appartient à la famille des thiényopyridines et est un antagoniste irréversible du P2Y12, récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate (ADP). L'étude CAPRIE en 1996 [8] incluant près de 20 000 patients à très haut risque cardiovasculaire a évalué cette molécule *versus* aspirine (près de 6 500 patients). À trois ans de suivi, les auteurs ont retrouvé une diminution significative du taux de survenue des MACE de près de 24 % dans le groupe traité par clopidogrel,

mais malheureusement l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour évaluer le critère de jugement principal et ne permettait donc pas de conclure à une supériorité de cette molécule par rapport à l'aspirine. Cependant, dans les recommandations actuelles [3], le clopidogrel peut être aussi utilisé dans l'AOMI symptomatique, comme l'aspirine.

>>> Le ticagrelor

Le ticagrelor est un antagoniste réversible du P2Y12 plaquettaire qui a l'avantage de ne pas nécessiter de biotransformation hépatique, contrairement au clopidogrel. L'essai multicentrique randomisé en double aveugle EUCLID [9] a étudié cette molécule comparée au clopidogrel. À 30 mois de suivi de près de 14 000 patients porteurs d'une AOMI symptomatique, il n'est pas survenu de différence significative en termes de MACE.

Les doubles associations d'antiplaquettaires n'ont pas démontré leur bénéfice dans l'AOMI symptomatique, notamment l'association aspirine et clopidogrel dans le cadre de l'AOMI symptomatique non revascularisée [10].

>>> Anticoagulants oraux directs : le rivaroxaban

Cette molécule est un inhibiteur du facteur Xa. Son utilisation est classiquement connue dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire et de la maladie thrombo-embolique veineuse. Récemment, l'étude multicentrique randomisée COMPASS [11] incluant près de 30 000 patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires stables après un suivi moyen de 23 mois, a testé l'efficacité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour associé à de l'aspirine 100 mg par jour. Cette association a montré une diminution des MACE de 24 % dans le groupe traité.

L'étude randomisée COMPASS PAD a étudié cette association dans le sous-groupe de patients COMPASS porteurs

I Revues générales

uniquement d'une AOMI symptomatique ou non : parmi les 6 391 patients, l'association a permis de diminuer significativement le taux de survenue de MALE de 46 %, le taux d'amputation d'origine vasculaire de 58 % et le taux de revascularisation du membre inférieur atteint de 24 % en comparaison à l'aspirine seule [12]. Il faut cependant tempérer ces résultats : cette efficacité s'est faite au prix d'une augmentation significative des saignements majeurs sans toutefois de majoration des saignements mettant en jeu le pronostic vital [11, 12].

En cas de maladie artérielle périphérique stable et indication à une anticoagulation efficace (dans le cadre d'une fibrillation atriale), l'antiplaquettaire n'est pas recommandé au long cours en association avec l'anticoagulant [3].

2. Les hypolipémiants

Tout patient porteur d'une pathologie cardiovasculaire doit avoir un traitement hypolipémiant adapté à sa cible thérapeutique. Chez les sujets présentant une AOMI symptomatique ou non, considérés comme à très haut risque cardiovasculaire, la cible de LDLc a été abaissée à 1,4 mmol/L (soit 0,55 g/L) selon les dernières recommandations en vigueur [4]. Atteindre le plus rapidement cette cible pour les patients artéritiques, symptomatiques ou non, nécessite d'être agressif d'emblée en combinant une ou plusieurs molécules.

>>> Les statines

C'est LA pierre angulaire de tous nos patients. Les statines sont des inhibiteurs du HMG-CoA Réductase. En France, cinq molécules de faible, moyenne et forte intensité sont disponibles sur le marché. Il s'agit de l'atorvastatine, de la pravastatine, de la fluvastatine, de la simvastatine et de la rosuvastatine. La statine doit être augmentée jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient. Si elle est mal tolérée, le patient doit essayer une autre classe jusqu'à trouver celle qui lui convient,

avant de considérer qu'il est intolérant aux statines. Les statines de forte intensité telles que l'atorvastatine à 40 ou 80 mg ou la rosuvastatine à 10 ou 20 mg permettent de réduire de manière significative la survenue de MACE dans les études [13].

>>> L'ézétimibe

L'ézétimibe est un inhibiteur de NPC1L1 et a sa place dans l'escalade thérapeutique hypolipémiante. Son nom commercial est l'Ezetrol à la dose de 10 mg. Il se prescrit en association avec la statine à dose maximale tolérée par le patient. Des associations avec des statines sont commercialisées (pour l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine) et sont à privilégier afin de diminuer le nombre de comprimés et donc améliorer l'observance thérapeutique.

>>> Les inhibiteurs de PCSK9 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Convertase 9)

Cette nouvelle option de traitement hypolipémiant comprend deux molécules disponibles en France, l'évolocumab et l'alirocumab, administrés par voie sous-cutanée. Pour l'instant, seul l'évolocumab a reçu une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'AOMI (depuis décembre 2020), mais sa prescription nécessite au préalable la prise d'une statine à dose maximale tolérée sans atteinte de l'objectif de LDLc et reste soumise à une demande d'accord préalable auprès de la Sécurité sociale. L'étude Fourier [14] a montré l'intérêt de cette classe thérapeutique (test sur l'évolocumab) dans la réduction du risque cardiovasculaire, avec une réduction de 42 % de MALE et de 21 % de MACE *versus* placebo.

Afin de surveiller l'efficacité et de la tolérance du traitement hypolipémiant, une biologie sanguine sera prescrite deux mois après l'initiation de la statine avec surveillance des transaminases hépatiques. La créatine phosphokinase (CK) n'est à prescrire qu'en cas de douleur musculaire. L'efficacité du traitement hypolipémiant

sera contrôlé sur une biologie tous les trois mois jusqu'à obtention du LDLc cible.

3. Les anti-hypertenseurs

Selon les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie toujours en vigueur, les cibles de pressions artérielles systoliques doivent être comprises entre 120 et 129 mmHg chez les moins de 65 ans et entre 130 et 139 mmHg chez les plus de 65 ans et la diastolique être inférieure à 80 mmHg chez tous les patients [15]. La bithérapie doit être considérée d'emblée et, concernant l'AOMI, la présence d'un IEC à visée vasculo-protectrice dans cette bithérapie est souhaitable. Différentes études ont en effet montré les bénéfices d'un IEC sur la réduction des MACE, y compris chez les patients présentant une AOMI non symptomatique et non hypertendus [16, 17]. Nous encourageons la prescription d'un IEC chez tout patient porteur d'une AOMI symptomatique ou non, à dose maximale tolérée.

Les traitements non médicamenteux

1. La rééducation vasculaire supervisée à la marche

Selon les dernières recommandations de la Society for Vascular Surgery d'avril 2022, la rééducation vasculaire est la stratégie de prise en charge initiale des patients au stade de claudication intermittente [18]. C'est un temps fondamental de la prise en charge, au même titre que le traitement médicamenteux détaillé ci-dessus.

La revascularisation doit être considérée dans un second temps et à certaines conditions : en premier lieu, le patient éligible doit être non-fumeur, suivre un traitement médicamenteux optimal et présenter un faible risque physiologique et technique. En outre, il doit présenter de graves limitations dans sa vie quotidienne malgré un traitement médical correctement mené [18].

POINTS FORTS

- Un traitement personnalisé en fonction du stade de l'AOMI.
- Être agressif d'emblée dans le traitement médical.
- Sevrage du tabac impératif.
- Rééducation vasculaire supervisée à la marche : temps essentiel du traitement médical de la claudication.
- Trithérapie vasculo-protectrice : antiplaquettaire (dès la claudication intermittente), hypolipémiant avec objectif de LDLc < 1,4mmol/L et anti-hypertenseur en privilégiant un IEC à dose maximale tolérée, même en l'absence d'hypertension initiale.

Il s'agit tout d'abord, lors d'une consultation dédiée, de prendre le temps de rassurer le patient. Les douleurs de claudication ne doivent pas être un frein à la rééducation ni apeurer le patient. Au stade de claudication intermittente, le risque d'amputation est estimé à moins de 1 % par an [19].

Il n'existe actuellement pas de consensus sur un programme de rééducation défini mais les revues Cochrane sur le sujet sont éloquentes. Une première revue a comparé les différents types de programmes en évaluant la distance maximale de marche et la distance maximale sans déclenchement de la douleur à trois mois. Quel que soit le type d'exercice réalisé (entraînement contre résistance des membres inférieurs, marche nordique, exercices combinés, ergométrie des membres supérieurs), il n'y avait pas de différence significative concernant les résultats [20]. Cette donnée a son importance car elle montre que des modes d'exercices alternatifs peuvent être utiles lorsque l'exercice de marche supervisé n'est pas possible.

La rééducation de l'artérite a pour objectif d'améliorer sa capacité à la marche et de diminuer sa claudication. Une revue Cochrane rassemblant un total de près de 1 400 patients a mis en évidence un net bénéfice de l'exercice supervisé à la marche en montrant que

la distance maximale de marche, la distance de marche sans claudication et la qualité de vie étaient significativement augmentées dans le groupe rééducation *versus* placebo [21]. Enfin, la CLEVER Study a étudié chez 120 patients avec claudication aorto-iliaque répartis en trois groupes – traitement médical seul, ou associé à la rééducation, ou associé à une revascularisation par *stenting* –, les effets de ces différents traitements sur la vitesse maximale de marche et le délai avant claudication. La rééducation était réalisée au rythme de trois fois une heure par semaine pendant six mois. Dès le 6^e mois, il n'existait pas de différence significative sur ces deux critères dans les groupes rééducation et revascularisation, et cet effet se maintenait dans le temps jusqu'à dix-huit mois [22].

Nous voyons donc à travers cette littérature que la rééducation vasculaire supervisée à la marche a toute sa place dans le traitement de l'artérite. Malheureusement la France connaît une carence en centres de rééducation vasculaire, ce qui rend cette option difficilement réalisable dans certaines régions.

2. Suivi de l'AOMI

Il faut garder à l'esprit que ces patients artériopathes sont avant tout des patients polyvasculaires et à très haut risque cardiovasculaire. Nous recommandons

une surveillance clinique, biologique et échographique. L'interrogatoire et l'examen clinique sont des éléments importants de la surveillance et permettent d'évaluer l'activité des patients. L'apparition ou l'aggravation d'une claudication, de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques est évaluée. Les plaies, les cicatrices, la chaleur et la trophicité cutanée sont notées. La palpation des pouls est réalisée sur tout le membre inférieur. Un souffle doit être recherché au niveau abdominal, inguinal, crural et poplité. La surveillance biologique de la glycémie et du bilan lipidique peut être faite tous les six mois en l'absence d'événements intercurrents. Dès la modification d'un traitement, une nouvelle biologie rapprochée s'impose, de l'ordre de trois mois pour un traitement hypolipémiant et d'une semaine pour vérification du ionogramme sanguin et de la créatinine plasmatique si majoration de la dose d'un IEC ou d'un ARA2.

Le but de la surveillance échographique est de prévenir les occlusions à plus ou moins long terme. En l'absence de revascularisation ou d'aggravation des symptômes, un examen annuel est recommandé. S'il y a une aggravation des symptômes de claudication ou l'apparition de nouveaux symptômes, un écho-Doppler doit être réalisé rapidement. Enfin, en cas de revascularisation périphérique par pontage ou endovasculaire, un examen précoce doit être réalisé avant la sortie du patient, puis classiquement à un mois, trois mois, six mois, un an, puis annuellement.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEISS C, OLINIC DM, BELCH JFJ *et al.* Management of chronic peripheral artery disease patients with indication for endovascular revascularization. VASA Z Gefasskrankheiten, 2022; Apr 14.
2. FOWKES FGR, RUDAN D, RUDAN I *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a

I Revues générales

- systematic review and analysis. *The Lancet*, 2013;382:1329-1340.
3. ABOYANS V, RICCO JB, BARTELINK ML *et al*. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018;39:763-816.
 4. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
 5. HIATT WR, FOWKES FGR, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.
 6. FOWKES FGR, PRICE JF, STEWART MCW *et al*. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010;303:841-848.
 7. BELCH J, MACCUISH A, CAMPBELL I *et al*. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008;337:a1840.
 8. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*, 1996;348:1329-1339.
 9. HIATT WR, FOWKES FGR, HEIZER G *et al*. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:32-40.
 10. BHATT DL, FLATHER MD, HACKE W *et al*. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Artery Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:1982-1988.
 11. EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BOSCH J *et al*. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1319-1330.
 12. ANAND SS, CARON F, EIKELBOOM JW *et al*. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2018;71:2306-2315.
 13. ARYA S, KHAKHARIA A, BINNEY ZO *et al*. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 2018;137:1435-1446.
 14. BONACA MP, NAULT P, GIUGLIANO RP *et al*. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*, 2018;23;137:338-350.
 15. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W *et al*. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018;39:3021-3104.
 16. Yusuf S, Sleight P, *et al*. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2000; 342:145-153.
 17. FOX KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*, 2003;362:782-788.
 18. WOO K, SIRACUSE JJ, KLINGBEIL K *et al*. Society for Vascular Surgery Appropriate Use Criteria for Management of Intermittent Claudication. *J Vasc Surg* [Internet], 2022; Apr 22 [cited 2022 Apr 26]; Consultable sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521422014781>
 19. MADABHUSHI V, DAVENPORT D, JONES S *et al*. Revascularization of intermittent claudicants leads to more chronic limb-threatening ischemia and higher amputation rates. *J Vasc Surg*, 2021;74: 771-779.
 20. JANSEN SC, ABARAOGU UO, LAURET GJ *et al*. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; Aug 20;8:CD009638.
 21. LANE R, ELLIS B, WATSON L *et al*. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Vascular Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet], 2014; Jul 18 [cited 2019 Nov 17]; Consultable sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000990.pub3>
 22. MURPHY TP, CUTLIP DE, REGENSTEINER JG *et al*. Supervised Exercise, Stent Revascularization, or Medical Therapy for Claudication Due to Aortoiliac Peripheral Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:999-1009.

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