

## 3<sup>ème</sup> Newsletter 2018, 1er juin 2018

---

Chers amis,

Nous poursuivons l'année par plusieurs publications particulièrement intéressantes en pathologie artérielle. Nous vous proposons notamment 3 études récemment publiées :

[1. Evaluation de la dose de statine sur le taux d'amputation et la survie des patients avec AMI](#)

[2. Etude Ranger-SFA : Evaluation du ballon actif dans l'angioplastie fémoro-poplitée à 12 mois](#)

[3. Etude FOURIER avec évaluation du sous-groupe avec AMI: Rôle de l'Evolocumab dans la réduction des événements cardiovasculaires.](#)

### 1. Evaluation de la dose de statine sur le taux d'amputation et la survie des patients avec AMI

Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease (Arya S et al., publiée dans Circulation en janvier 2018)[1].

Lien : <http://circ.ahajournals.org/content/137/14/1435>

A l'instar des patients avec cardiopathie ischémique ou ceux avec une sténose carotidienne, les patients suivis pour artériopathie athéromateuse des membres inférieurs (AMI) devraient recevoir un traitement par statines, si possible à dose élevée, comme recommandé par l'ESC, selon les dernières recommandations de 2017 [2]. En effet, les traitements par statines ont depuis longtemps démontré leur bénéfice sur la survenue d'évènements cardiovasculaires [3-6]. La pratique diffère cependant beaucoup avec une prescription de statines chez les patients souffrant d'AMI loin d'être optimisée. Récemment, cette situation s'est particulièrement accrue en France, à la suite d'émissions de télévision et d'articles de journaux, développant une « non-efficacité » des statines, mais également une forte « dangerosité ». Bien qu'en complète opposition avec l'état actuel des connaissances scientifiques, une forte médiatisation a été accordée à ces interventions, réduisant encore plus l'observance thérapeutique déjà médiocre vis à vis du traitement hypocholestérolémiant.

L'étude présentée ci-dessous à l'avantage d'avoir été construite pour l'évaluation des statines dans l'AMI.

#### Méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale de cohorte. Les patients étaient recrutés à partir du registre national de santé des vétérans aux USA. L'AMI symptomatique avaient préalablement été confirmée chez ces patients. Les critères d'évaluations principaux étaient l'incidence de l'amputation et la mortalité globale.

#### Résultats :

En tout, **155 647 patients atteints d'AMI** ont participé à cette étude avec un suivi médian de **5,9 ans**. Il s'agissait d'une population masculine (à 98%) d'âge moyen de 66,7 ans. La première conclusion fait

état d'une **trop faible prescription de statines**, avec 28% de patients non traités, vs. 9,8 % de patient sans antiagrégant plaquettaire. La prescription de fortes doses de statines est encore plus rare, concernant seulement 12,4% des patients avec AMI.

Et pourtant, le principal résultat de cette étude concerne **les patients sous fortes dose de statines chez qui sont constatées une réduction du risque d'amputation (HR à 0,67[0,61–0,74]) et une baisse de la mortalité (HR à 0,74[0,70–0,77])** en comparaison aux patients sans statines. Le risque d'amputation et la mortalité sont également diminués avec des doses faibles ou modérées de statines, mais plus faiblement, avec une différence significative en comparaison aux patients traités par de fortes doses de statines.

#### Discussion :

La maladie artérielle périphérique des membres inférieurs est mise à l'honneur dans **cette très large étude de cohorte prospective, non financée par l'industrie pharmaceutique**. Elle permet de confirmer l'importance du traitement par statine sur le risque local ainsi que sur la survie globale. Plus encore, cette étude insiste sur **le rôle majeur des fortes doses de statines dans la réduction du risque d'amputation**. Le traitement par statine à « demi-dose » n'a ainsi qu'un « demi-effet », réduisant le bénéfice potentiel cardiovasculaire pour les patients avec AMI.

## 2. Etude Ranger-SFA : Evaluation des stents actifs dans l'angioplastie fémoro-poplitée

Twelve-Month Results From the First-in-Human Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Treatment. (Steiner S, *et al.* , *JACC Cardiovasc Interv*, 2018) [7].

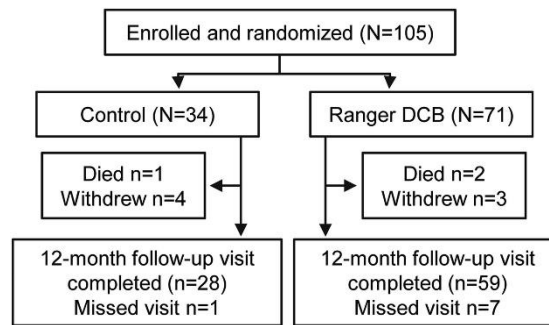
Lien : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879818304679?via%3Dihub>

Les interventions endovasculaires sont de plus en plus fréquentes pour traiter l'AOMI avec une évolution continue du matériel et des options thérapeutiques. La procédure de dilatation par ballonnet est associée à des risques locaux de dissections et de resténose. Les ballons actifs sont une option thérapeutique alternative ayant démontré une nette supériorité par rapport à l'angioplastie conventionnelle sur les lésions fémoro-poplités [8]. Dans cette nouvelle étude, les auteurs ont évalué **les performances du ballon Ranger enduit de Paclitaxel vs. ballon simple, pour les lésions fémoro-poplitée avec un recul de 12 mois**.

#### Méthodes :

Dans cette étude prospective randomisée, multicentrique, les patients présentaient une ischémie symptomatique des membres inférieurs (incluant des claudications et des ischémies critiques), associées à une atteinte spécifique du segment fémoro-poplitée.

Les critères d'évaluation à 12 mois reposaient sur la perméabilité artérielle, les symptômes cliniques et la qualité de vie. Le nombre de patient inclus est résumé dans le tableau ci-dessous.



D'après Steiner et al.

#### Résultats :

**A 12 mois, la perméabilité artérielle était significativement plus élevée pour le groupe avec ballon actif vs. Contrôles (86,4% [IC : 78,5% à 95,1%] vs 56,5% [IC : 41,1% à 77,6%],  $p < 0,001$ ). De même, la présence d'une lésion à revasculariser à 12 mois était plus grande dans le groupe contrôle (26,5% vs. 8,5%,  $p=0,03$ ). Les mesures IPS ont été améliorées de façon significative par rapport à la ligne de base dans les deux groupes à 12 mois.**

En revanche, on notera que le succès clinique a été atteint chez 92,6 % des sujets (du groupe Ranger DCB et 81,5 % des sujets du groupe témoin ( $p = 0,261$ ) à 12 mois, **sans différence significative sur l'amélioration clinique (mais avec une amélioration dans les 2 groupes)**. De même, **aucune différence significative dans les scores de qualité de vie** n'a été observée entre les 2 groupes.

#### Discussion :

Les résultats à 12 mois montrent une perméabilité maintenue plus longtemps après le traitement par ballon actif vs. angioplastie simple. Le retentissement clinique de cette étude est toutefois très limité. Ainsi, il ne faut pas oublier que l'indication d'un geste de revascularisation artérielle périphérique doit rester prudente, selon les recommandations actuelles (ESC 2017), en gardant pour objectif l'amélioration clinique du patient.

### 3. Analyse des patients avec AMI dans l'étude FOURIER : évaluation de l'évolocumab (inhibiteur PCSK9) dans la réduction des événements cardiovasculaires en prévention secondaire

Bonaca MP et al. Circulation 2018;137:338–50. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235 [9].

Lien : <http://circ.ahajournals.org/content/137/4/338.long>

A la suite s'études ayant validé l'intérêt des inhibiteurs PCSK9 dans la baisse effective du LDLc et la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec dyslipidémies sévères, l'étude FOURIER, publiée en 2017 avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de ce traitement en prévention secondaire. L'objectif était de tester l'évolocumab en plus du traitement par statines, chez les patients dont le taux de LDLc n'était pas dans la cible ( $> 0,7$  g/L soit  $> 1,8$  mmol/L).

#### Méthodes :

Les patients avec AMI répondaient aux critères suivants : **IPS < 0,85 + claudication ou antécédent de revascularisation des membres inférieurs**. 2 doses d'évolocumab ont été évaluées : soit 140mg toutes

les 2 semaines, soit 280mg par mois, soit 420mg en une fois par mois, en comparaison au placebo. **Le critère principal d'efficacité correspondant au critère composite habituel de morbidité cardiovasculaire** (IDM, AVC ischémiques, revascularisation coronaire, décès d'origine cardiovasculaire).

Résultats :

Parmi les 27564 patients de l'étude globale, le sous-groupe avec AMI correspondait à **3642 patients**. **Ces patients avec AMI ont constitué un groupe particulièrement à risque d'événements (16,8% vs. 12,1%)** après un suivi médian de 2,2 ans. Dans ce groupe **l'evolocumab a significativement réduit les événements cardiovasculaires de 3,5%** contre placebo. Les événements des membres inférieurs étaient également significativement réduits de 1,3%.

Discussion :

Dans cette étude sponsorisée par Amgen, l'evolocumab a montré la preuve de son efficacité, en plus de statines, lorsque le LDLc reste supérieur au taux fixé de 0,7 g/dL. Cette étude enfonce le clou de l'importance d'une **forte réduction du LDLc** dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients avec AMI, actuellement insuffisamment traités.

Guillaume Goudot,

Lina Khider,

Emmanuel Messas

## Références

- 1 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**:1435–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032361
- 2 Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* Published Online First: 26 August 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
- 3 Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, *et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane database Syst Rev* 2007;:CD000123. doi:10.1002/14651858.CD000123.pub2
- 4 Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;**45**:645-654; discussion 653-4. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.054
- 5 Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, *et al.* Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:2864–72. doi:10.1093/eurheartj/ehu080
- 6 Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, *et al.* Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2014;**63**:79–87. doi:10.1016/j.vph.2014.09.001
- 7 Steiner S, Willfort-ehringer A, Sievert H, *et al.* Twelve-Month Results From the First-in-Human Randomized Study of the Ranger Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;**M**:1–8. doi:10.1016/j.jcin.2018.01.276
- 8 Scheinert D, Schulte K-L, Zeller T, *et al.* Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther An Off J Int Soc Endovasc Spec* 2015;**22**:14–21. doi:10.1177/1526602814564383
- 9 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;**137**:338–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235