

Artériopathie des membres inférieurs

Qu'est-ce que l'artériopathie des membres inférieurs?

L'artériopathie des membres inférieurs (AMI), également connue sous les noms d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et d'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (ACOMI), est la localisation au niveau des artères des membres inférieurs de la maladie athéroscléreuse qui y réduit ou obstrue l'irrigation sanguine. Le symptôme caractéristique de l'AMI, la claudication intermittente (CI), est une douleur du membre inférieur (située en général, au niveau des muscles du mollet) qui survient à la marche et disparaît avec le repos.

Dans une autre forme d'AMI, l'ischémie critique des membres, une violente douleur se développe dans la partie inférieure de la jambe ou dans le pied, après le coucher, et ne trouve de soulagement, au moins au début, qu'en laissant la jambe pendre hors du lit. Une mauvaise circulation dans l'ischémie critique des membres peut être à l'origine de lésions et d'ulcères qui ne cicatrisent pas, entraînent une gangrène et finissent par nécessiter une amputation.

La cause de cette douleur (insuffisance, due à l'athérosclérose, de l'apport par voie sanguine d'oxygène et de substrats métaboliques au muscle) est la même que celle de la douleur angineuse associée à l'angor (angine de poitrine) qu'éprouvent les sujets atteints de maladie cardiovasculaire. Chez les patients souffrant de CI, la mortalité liée aux crises cardiaques et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) est 2 à 3 fois plus élevée que chez les individus en bonne santé du même âge. Ce risque de mortalité accrue n'a rien de surprenant. En effet, si l'athérosclérose est détectable dans les artères des membres inférieurs, il est probable qu'elle soit également présente dans d'autres parties du corps, comme dans les artères coronaires et dans les artères carotides qui mènent au cerveau.

La CI peut être progressive, limiter l'autonomie du patient et, finalement, aboutir à une ischémie d'aval critique (c'est-à-dire à une réduction sévère du flux sanguin dans le membre atteint) nécessitant un traitement d'urgence tels que la thrombolyse, l'angioplastie pour ouvrir ou élargir la lumière de l'artère oblitérée, la chirurgie vasculaire afin de remplacer un segment de l'artère obstruée, voire l'amputation.

Un taux sanguin de lipides supérieur à la normale, le tabagisme et le diabète sont autant de facteurs de risque majeurs de progression de la maladie. Le risque d'amputation est cinq fois plus élevé pour les diabétiques subissant une angiographie pour AMI que pour les patients non-diabétiques. Selon une autre étude, chez les fumeurs, la fréquence de l'amputation est multipliée par onze par rapport aux non-fumeurs.

Néanmoins, l'amputation ne s'impose que chez 2 à 4% des patients présentant une CI. Chez la majorité des maladies, l'évolution de la maladie est relativement bénigne et relève du seul traitement médical.

Qui est atteint d'artériopathie des membres inférieurs?

L'AMI survient rarement avant l'âge de 50 ans mais sa prévalence augmente avec l'âge. Dans une enquête menée au Royaume-Uni auprès d'hommes et de femmes âgés de 55 à 74 ans, la prévalence de la CI était de 4,5%. Toutefois, le nombre de sujets porteurs d'une AMI asymptomatique est bien supérieur: pratiquement deux

L'artériopathie des membres inférieurs réduit ou arrête le flux sanguin en direction des jambes. Les personnes qui en souffrent ne peuvent marcher loin sans ressentir des douleurs.

De nouveaux médicaments pour traiter cette maladie sont à l'étude. La recherche devrait apporter une amélioration bienvenue aux patients dont la mobilité est limitée par cette affection.



individus sur trois dans cette tranche d'âge. On a estimé que plus d'un million d'AMI étaient diagnostiqués chaque année dans l'Union Européenne.

Quels sont les traitements actuels?

En dehors du cadre de l'urgence, le traitement de l'AMI comporte deux facettes: la prise en charge des symptômes qui compromettent la qualité de vie (CI) et les mesures visant à corriger les facteurs de risque du processus athérosclérotique sous-jacent. Une correction agressive des facteurs liés au mode de vie (par exemple, sevrage tabagique, cure d'une surcharge pondérale) et une intervention visant à équilibrer un diabète concomitant, à stabiliser une hypertension ou à réduire une hyperlipidémie sont essentielles pour prévenir la progression de la maladie.

Les médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement symptomatique de la CI sont relativement peu nombreux. Les vasodilatateurs sont prescrits pour améliorer le débit et la fluidité du sang, en réduisant sa viscosité et en augmentant la déformabilité des globules rouges. Certains des médicaments disponibles ont une double action: ce sont à la fois des vaso-dilatateurs et des anti-agrégants plaquettes.

Une autre molécule facilite l'utilisation du glucose et de l'oxygène par les muscles, qui tirent ainsi un meilleur parti des apports sanguins qui leur parviennent. L'amélioration du périmètre de marche sans douleur obtenue avec ces médicaments est généralement modeste (40 à 50%), mais elle peut s'avérer cruciale au domicile du patient où les distances peuvent être parcourues en marchant sans éprouver de douleurs. Chez les patients ayant une activité physique, un programme d'exercices physiques doit accompagner la pharmacothérapie et, parfois, peut se révéler plus efficace.

Quels sont les traitements en développement?

Le développement de nouveaux médicaments pour le traitement de la CI a essuyé des revers dans le passé, les nouvelles molécules ne déterminant qu'une amélioration limitée du périmètre de marche sans douleur (principal indicateur de l'efficacité thérapeutique).

Il existe toutefois un nouvel inhibiteur des récepteurs 2A à la sérotonine (5HT2A) en cours d'essai de Phase III dans l'Union européenne. Les récepteurs 5HT2A jouant un rôle dans l'agrégation plaquettaire et la relaxation de la musculature lisse, il se peut qu'un traitement avec cet antiagrégant plaquettaire réduise la formation ultime de caillots sanguins tout en favorisant un relâchement des artères, améliorant ainsi le débit sanguin.

La recherche progresse également avec un antiplaquettaire qui en est au stade des essais de Phase III. Deux inhibiteurs de la formation de la plaque athéromateuse sont également à l'étude dans l'AMI, un agent hypolipémiant, et un nouvel inhibiteur ACAT, tous deux en Phase III

La diffusion de l'oxygène sanguin vers le muscle pourrait constituer l'une des composantes de la diminution de l'apport global (du déficit) d'oxygène au niveau des muscles squelettiques, qui entraîne l'apparition des symptômes chez les patients atteints d'AMI. Les scientifiques étudient une substance qui permettrait de renforcer la diffusion de l'oxygène pour alléger les symptômes provoqués par les faibles concentrations d'oxygène dans les tissus. Ce projet est encore en essai clinique de Phase 1.

De nouveaux agents thrombolytiques sont également testés dans le cadre de l'AMI. Leur mécanisme d'action est caractérisé par la conversion du plasminogène présent à l'état naturel dans l'organisme, en plasmine, (fibrinolyse) capable de dissoudre les caillots de sang présents dans les vaisseaux des patients souffrant d'AMI.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Comme la plupart des patients souffrant d'obstruction athérosclérotique significative de leurs membres inférieurs ne cherchent pas à se faire soigner avant que la maladie n'atteigne un stade critique, il est nécessaire d'étudier la progression de l'AMI chez les patients, aux stades précoces de la maladie. Il faudra très probablement évaluer les

différentes interventions multifactorielles existantes, parmi lesquelles les médicaments hypolipémiants, les antiagrégants plaquettes, les traitements hypotenseurs, l'exercice physique et le contrôle de la glycémie, afin de définir la meilleure façon de traiter ces patients.

De plus, les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, qui permettent de mesurer de manière quantitative et objective les différentes altérations, sont cruciales pour les futures études vasculaires. L'imagerie pourrait également être utilisée pour évaluer l'impact des modifications systémiques induites par le traitement médicamenteux ou par d'autres approches thérapeutiques.

L'AMI est un domaine auquel pourrait s'appliquer la thérapie génique. Plusieurs tentatives séparées d'utilisation de cette technique pour favoriser l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins susceptibles de contourner l'artère oblitérée (circulation collatérale de suppléance), sont déjà en cours. Des essais de Phases I et II sont actuellement menés afin de déterminer si ces stratégies thérapeutiques tiennent leurs promesses.

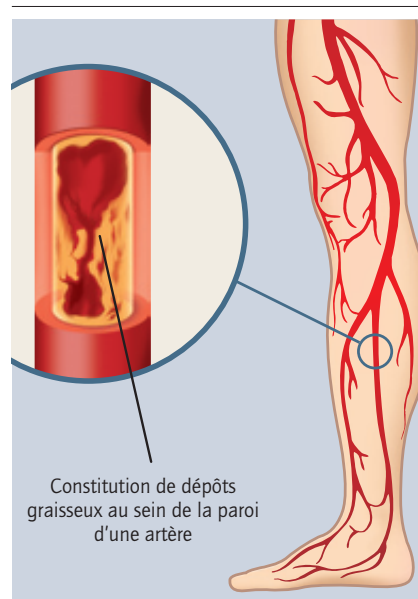
Les médicaments de ce type agiraient localement en amenant les cellules musculaires à produire une protéine activatrice de l'angiogenèse, qui n'est pas sécrétée dans la circulation sanguine. En Europe, les premières études cliniques d'un vecteur insérant dans la cellule le gène codant une protéine angiogène, le facteur de croissance fibroblastique 4 (FGF-4), ont débuté.

Les chercheurs étudient également les effets d'un produit qui sont basés sur une enzyme endothéliale, la monoxyde d'azote synthase (eNOS), qui, en augmentant la production du monoxyde d'azote dont on sait qu'il relâche les artères, peut soulager la douleur dans l'ischémie critique des membres. Ce projet est encore au stade pré-clinique.

Par ailleurs, des chercheurs étudient l'utilisation du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dans l'AMI. Ils ont émis l'hypothèse selon laquelle la mobilisation des cellules angiogéniques dans le sang par le G-CSF, pourrait stimuler la formation de neo-vaisseaux sanguins, ce qui aurait pour effet d'améliorer, de manière durable, la circulation sanguine chez les patients atteints d'AMI sévère. Cette étude est en essai clinique de Phase I.

Une autre théorie consiste à développer le facteur de croissance placentaire qui, selon les résultats d'études précliniques, semble posséder une action ciblée sur le foyer d'une ischémie et pourrait donc éventuellement être employé dans le traitement de la maladie ischémique. Aux États-Unis, ont été lancés des essais cliniques de Phase II avec un facteur de croissance hépatique (HGF) produit par génie génétique qui induit la régénération des vaisseaux sanguins.

Bien que la génothérapie ne soit pas une stratégie qui élimine totalement l'oblitération à l'origine des symptômes, elle peut fournir le moyen relativement simple d'améliorer le statut fonctionnel (marche sans douleur) et d'apporter ainsi un soulagement fortement apprécié par les patients dont la qualité de vie et l'activité sont limitées par l'artériopathie des membres inférieurs.



Le rétrécissement ou l'obstruction d'une importante artère dans la jambe provoque une claudication intermittente

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. **Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.**

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité“ est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction - Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos - ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Dermatology Group Practice (Brussels), Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis, sanofi-pasteur

Design & Production - Megaluna

Dernière mise à jour: juillet 2009