

## ÉDITORIAL

# PLACEBO ET NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS L'ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS

R. ASMAR (1), M. SAFAR (2), P. QUENEAU (1)

(1) Service de Médecine Interne-Thérapeutique, CHU de Saint-Etienne, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne Cedex 2.  
(2) Service de Médecine Interne 1, Hôpital Broussais, 96 rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

L'artériopathie des membres inférieurs (AMI) est une localisation classique et fréquente de l'athérosclérose. Elle comporte une double polarité. D'une part, la claudication intermittente, souvent révélée seulement par l'interrogatoire, comporte par elle-même un pronostic fonctionnel. D'autre part, la morbi-mortalité cardio-vasculaire, surtout due à l'infarctus du myocarde, est le point dominant du pronostic vital. Néanmoins, les thérapeutiques de l'AMI restent encore pauvres. Il n'existe pas, à proprement parler, de traitement médicamenteux spécifique sur le plan fonctionnel. L'angioplastie des sténoses artérielles offre des solutions intéressantes, mais transitoires, et, en aucune manière, ne constitue une thérapeutique de fond.

Le but de cette revue est de définir certaines particularités des thérapeutiques visant à réduire le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire chez les patients porteurs d'AMI, d'évaluer leurs interactions avec le pronostic fonctionnel (lié à la claudication intermittente), et enfin de discuter de l'utilisation du placebo dans de tels essais thérapeutiques.

## ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE : ASPECTS PARTICULIERS DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Que l'artériopathie des membres inférieurs soit envisagée sous l'angle du pronostic fonctionnel ou du pronostic vital, différents facteurs de risque intermédiaires interviennent, ceci en fonction de la présence ou l'absence d'intoxication tabagique, d'hypertension artérielle, de diabète et des désordres lipidiques associés. Alors que l'arrêt du tabac et le diabète sont des notions connues et largement étudiées dans l'AMI, les deux autres facteurs de risque, hypertension artérielle et hyperlipémie, ont fait seulement l'objet de développements récents en raison de la possibilité de thérapeutiques spécifiques.

L'hypertension artérielle est classiquement présentée comme une hypertension artérielle commune, systolo-diastolique, possiblement d'origine réno-vasculaire. En fait, dans la majorité des AMI, il s'agit d'hypertension systolique isolée associant une pression artérielle systolique (PAS) élevée et une pression artérielle diastolique (PAD) normale ou basse. Cette variété d'hypertension est liée à une rigidité artérielle accrue en rapport avec le développement important de la sclérose artérielle, conséquence de l'infiltration lipidique de la paroi (1-3). L'augmentation de rigidité artérielle est ainsi la cause d'une PAS élevée, responsable d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'une PAD basse, laquelle favorise la survenue d'ischémie coronaire. Ces dernières années, il a été clairement démontré que l'hyperpulsatilité artérielle est un facteur indépendant du risque cardio-vasculaire, avant tout prédicteur d'infarctus du myocarde, et, à un moindre degré, d'accidents vasculaires cérébraux (4). Notons que l'aug-

Reçu le 10 février 2003.

Acceptation par le Comité de rédaction le 6 mars 2003.

Tirés à part : Pr. M. SAFAR, à l'adresse ci-dessus.

E-mail : michel.safar@brs.ap-hop-paris.fr

mentation de la pression pulsée est plus particulièrement observée chez le diabétique, où elle est plus élevée que chez le non-diabétique, et ceci pour le même niveau de pression artérielle moyenne (5). En définitive, il apparaît que les tentatives thérapeutiques anti-hypertensives dans l'artériopathie des MI doivent porter avant tout sur une modification de l'état des gros troncs artériels (baisse de la rigidité), beaucoup plus que sur l'état artériolaire (vasodilatation), comme cela est classique dans l'hypertension artérielle conventionnelle. Dans ce cadre, il n'existe actuellement dans la littérature que trois essais thérapeutiques contrôlés ayant démontré qu'un traitement antihypertenseur est susceptible de réduire sélectivement une hypertension systolique isolée, ceci sans abaisser la pression diastolique, mais en entraînant une réduction de la rigidité des gros troncs artériels (6-9). Il s'agit de trois variétés de médicaments comportant : soit l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II et d'un diurétique, soit l'administration d'un produit bloquant la glycosylation, l'aminoguanidine, soit enfin l'utilisation de dérivés nitrés :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont une action démontrée sur la fonction (augmentation de compliance et de distensibilité) et la structure (réduction de l'épaisseur et réduction des quantités de collagène) des gros troncs artériels (6).

- l'aminoguanidine détruit (et souvent de manière rapide) les ponts (« cross-linking ») liant entre elles les fibres de collagène vasculaire, ceci par l'intermédiaire du blocage de « produits de fin de glycosylation » (7), entraînant ainsi une augmentation de compliance et de distensibilité artérielle.

- enfin, les dérivés nitrés, qui sont des « donneurs » d'oxyde nitrique, ont une action prédominante sur le diamètre et la distensibilité des gros troncs artériels et non pas les artéioles. De ce fait, ils réduisent sélectivement la pression systolique (8).

Cependant, jusqu'ici, aucune de ces thérapeutiques n'a fait la preuve de son efficacité chez des patients porteurs d'une AMI associée à une hypertension artérielle systolique isolée.

A côté de l'hypertension systolique, l'hyperlipémie est très fréquemment retrouvée chez les patients porteurs d'AMI. Elle revêt actuellement un très grand intérêt du fait de l'utilisation large des statines chez les sujets hypercholestérolémiques. Ces médicaments non seulement réduisent le cholestérol plasmatique et ses dérivés, mais aussi ont des effets « pléiotropes », portant plus particulièrement sur le mur des gros troncs artériels, notamment sur la fonction endothéliale de ces gros troncs (10, 11). La libération endogène d'oxyde nitrique (NO), comme l'augmentation de l'apport exogène de NO (dérivés nitrés), améliore l'élasticité des gros troncs artériels et réduit une pression systolique élevée. Ainsi, il est possible que la restauration de la fonction endothéliale chez des sujets athéroscléreux puisse à la fois améliorer une claudication intermittente et réduire une hypertension de type systolique.

Au total, chez les patients porteurs d'AMI, il pourrait y avoir une indication élective de cet ensemble de médicaments, susceptibles d'améliorer à la fois le pronostic

fonctionnel et le pronostic vital par leur action sur les gros troncs artériels.

#### LA CLAUDICATION INTERMITTENTE COMME FACTEUR LIMITANT DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Autrefois, S. Chalon et P. Priollet (12) ont analysé, chez des patients porteurs d'AMI, 11 essais randomisés en double aveugle, réalisés selon un schéma en étude parallèle *versus* placebo, sur une durée optimale de 6 mois. Ainsi différents médicaments vaso-dilatateurs (ginkgo biloba, pentoxifylline, buflomédil, naftidrofuryl) ont été étudiés. Cependant l'analyse statistique de ce travail a révélé l'existence d'un important effet placebo dans le traitement de cette pathologie. Celui-ci se traduit par une augmentation notable sous placebo du périmètre de marche, paramètre dont l'évaluation est considérée comme la meilleure méthode objective permettant de déterminer l'effet thérapeutique dans le traitement de la claudication intermittente. Dans certains cas, on a pu constater une similitude d'effet entre groupes actifs et groupes placebo sur la base d'une augmentation du périmètre de marche de l'ordre de 10 à 46 % pour le placebo (12). A cet égard il est utile de donner quelques exemples.

La modification du périmètre de marche est déterminée par 2 variables : la distance initiale avant l'apparition de la claudication (marquée par l'apparition d'une claudication typique, quelle qu'en soit la description donnée par le patient : douleur, gêne, crampe, fatigue...) et la distance absolue de la claudication (distance totale parcourue avec cette douleur). Dans une revue d'études cliniques portant sur cette pathologie, D.B. Gillings (13), analysant l'effet de la pentoxifylline dans le traitement de l'artérite des membres inférieurs et la claudication intermittente, cite notamment 2 essais cliniques multicentriques randomisés et contrôlés *versus* placebo (une étude américaine : 124 patients dont 61 recevaient du placebo, et une étude scandinave : 150 patients dont 74 recevaient du placebo) : ces deux essais montrent, après 24 semaines de traitement soit par pentoxifylline soit par placebo, un effet significatif dans le groupe placebo qui se traduit par une augmentation du périmètre de marche absolu et une augmentation du périmètre de marche après traitement. Surtout, les effets de la pentoxifylline et ceux du placebo augmentent progressivement de la 4 à la 24<sup>e</sup> semaine, les augmentations pouvant atteindre dans le groupe placebo jusqu'à 50 % d'amélioration du périmètre de marche. La *figure 1* montre les observations de l'étude scandinave, avec la comparaison entre le groupe traité par pentoxifylline et le groupe placebo.

Une autre étude contrôlée par de van Rij *et al.* (14), randomisée en double aveugle, évalue les bénéfices thérapeutiques d'une chélation *versus* placebo chez des patients atteints d'une claudication intermittente. Ce travail a montré des résultats identiques après 3 mois de traitement entre groupe traité par chélation et groupe placebo. Dans cette étude, aucun résultat majeur n'a été relevé dans le groupe traité par chélation, alors que dans le groupe placebo la proportion de l'amélioration du périmètre de

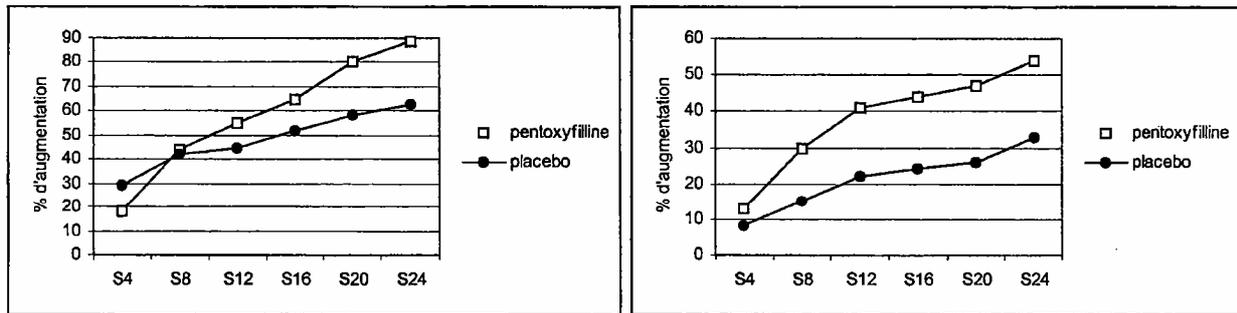


FIG. 1. – Observations de l'étude scandinave jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement (S4 : 4<sup>e</sup> semaine de l'étude ; S8 : 8<sup>e</sup> semaine de l'étude ; S12 : 12<sup>e</sup> semaine de l'étude ; S16 : 16<sup>e</sup> semaine de l'étude ; S20 : 20<sup>e</sup> semaine de l'étude ; S24 : 24<sup>e</sup> semaine de l'étude) (13). a) Pourcentage d'augmentation de la distance absolue de claudication. Etude scandinave, totalité des patients. n = 150 ; p = 0,268. b) Pourcentage d'augmentation de la distance absolue de claudication. Etude scandinave, totalité des patients. n = 150 ; p = 0,094.

Observations from the Scandinavian study up to 24 weeks treatment (S4, S8, S12, S16, S20, S24 = 4<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup>, 20<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> week of the study) (13).

marche a pu atteindre les 60 %. La figure 2 montre les modifications observées au niveau des paramètres artériels entre les deux groupes de traitement.

Ainsi, la claudication intermittente se présente comme un paramètre difficile à apprécier, y compris sous placebo. Sa variabilité s'explique par les difficultés de sa méthode d'étude, la fréquence des lésions bilatérales des membres inférieurs, et l'intrication avec d'autres pathologies athéroscléroseuses générées par l'effort, telles que l'angor. Plus particulièrement, de nombreux spécialistes insistent sur la difficulté de traiter l'hypertension artérielle chez les sujets porteurs d'AMI. L'abaissement de pression artérielle induit par le traitement antihypertenseur serait susceptible d'aggraver la claudication intermittente et de réduire le périmètre de marche. Toutefois, il faut savoir que, théoriquement, la comparaison avec un placebo permettrait de détecter facilement l'existence de ce phénomène. En effet, chez les patients porteurs à la fois d'AMI et d'hypertension artérielle, l'utilisation du placebo serait susceptible de ne pas aggraver ou même d'améliorer la claudication intermittente, alors que le médicament anti-hypertenseur serait susceptible de l'aggraver. Plus encore, l'utilisation de médicaments anti-hypertenseurs susceptibles d'améliorer l'élasticité des gros troncs artériels pourrait permettre d'éviter une telle aggravation de la claudication intermittente. A notre connaissance, cependant, ce type de travail n'a jamais encore été réellement entrepris en pratique clinique de l'AMI.

#### PRONOSTIC VITAL DE L'ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS ET PROSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Le problème majeur chez les patients porteurs d'AMI est de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire tout en améliorant si possible simultanément la claudication intermittente. Pour ce dernier problème, l'angioplastie avec ou

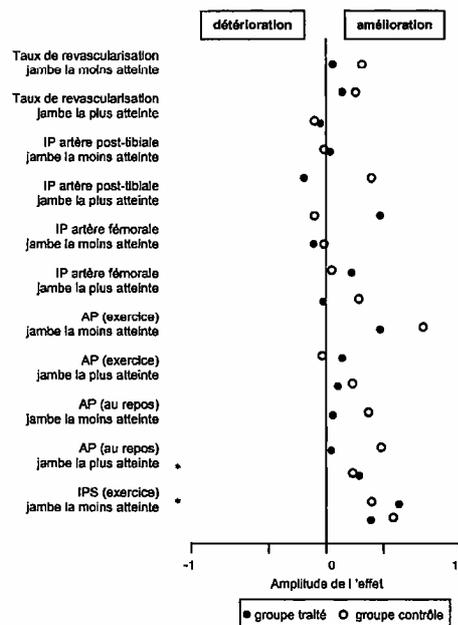


FIG. 2. – Modifications des paramètres artériels après 3 mois de traitement, exprimées par l'amplitude de l'effet. Sur la base de l'analyse des mesures répétées, aucune modification entre les deux groupes n'était significative, à l'exception de certaines modifications observées immédiatement après perfusion (\* p < 0,05) (14). IP : index de pulsativité ; AP : amplitude du pouls ; IPS : index de pression systolique cheville/bras ; PM : périmètre de marche.

Changes in arterial parameters after three weeks treatment expressed by level of exercise. Repeated measurements did not disclose any difference between the two groups, with the exception of certain changes immediately after infusion (\* p < 0.05) (14). IP = pulsatility index, AP = pulse amplitude, IPS = ankle/arm systolic pressure index, PM = walking distance.

sans stent est souvent actuellement une thérapeutique de choix. Par ailleurs, le pronostic vital peut être amélioré par l'arrêt du tabac (toujours difficile à réaliser), le traitement du diabète et, comme nous le montrons, le traitement également de l'hypertension artérielle et de l'hyperlipémie (15). Plus encore, dans le cadre des essais thérapeutiques qui pourraient être proposés chez les sujets hypertendus systoliques porteurs d'AMI, l'utilisation du placebo serait susceptible de jouer un rôle très particulier. Dans l'hypertension artérielle commune, le critère d'inclusion est constitué avant tout pour les niveaux de PAS et/ou PAD, de deux paramètres qui répondent fortement au placebo. A l'heure actuelle, et compte tenu de l'efficacité du traitement anti-hypertenseur sur le risque cardio-vasculaire, une étude de réduction du risque CV par comparaison à un groupe placebo n'est plus éthiquement licite (15). Par contre, chez les patients hypertendus porteurs d'AMI, il serait logique de proposer la pression pulsée comme critère d'inclusion de tels essais (16). Comme ce critère d'inclusion n'a jamais été testé, la comparaison à un groupe placebo vis-à-vis du risque CV est éthiquement possible. Elle est même souhaitable dans le cadre des échecs actuels de tout traitement efficace de l'hypertension artérielle systolique. Chez les patients porteurs d'AMI cette possibilité a un double avantage. D'une part, l'augmentation de la pression pulsée est connue comme étant peu ou pas sensible au placebo (17-18). D'autre part, la claudication intermittente, nous l'avons vu, est très sensible à l'effet placebo.

En conclusion, les traitements modernes de l'hypertension systolique seraient susceptibles d'apporter des données nouvelles sur le pronostic à la fois fonctionnel et vital des patients atteints d'AMI. L'utilisation du critère « hypertension », soit sous forme de PAS élevée, soit mieux sous forme de pression pulsée élevée, peut constituer un critère de choix pour la sélection de patients porteurs d'AMI dont on veut améliorer le pronostic vital. La comparaison au placebo est une aide précieuse non seulement pour démontrer la réduction de morbi-mortalité cardio-vasculaire mais aussi pour mieux étudier l'évolution de la claudication intermittente.

#### Remerciements

Cette étude a été faite avec l'aide de l'INSERM, de l'association Claude Bernard et du GPH-CV. Nous remercions Mme Maryse Debouté pour sa collaboration à la préparation du manuscrit.

#### RÉFÉRENCES

1. LEVENSON JA, SIMON AC, SAFAR ME, FIESSINGER JN, HOUSSET EM. Systolic hypertension in arteriosclerosis obliterans of the lower limbs. *Clin & Exper Hyper Theory & Practice*, 1982 ; A4 : 1059-72.
2. SAFAR ME. Antihypertensive effects of nitrates in chronic human hypertension. *J Appl Cardiol*, 1990 ; 5 : 69-81.
3. LEVENSON JA, SIMON AC, FIESSINGER JN, SAFAR ME, LONDON GM, HOUSSET EM. Systemic arterial compliance in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limbs: observations on the effect of intravenous propranolol. *Arteriosclerosis*, 1982 ; 2 : 266-71.
4. SAFAR M. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001 ; 10 : 257-61.
5. AOUN S, BLACHER J, SAFAR ME, MOURAD J-J. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens*, 2001 ; 15 : 693-700.
6. DUCHIER J, IANNASCOLI F, SAFAR M. Antihypertensive effect of sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol*, 1987 ; 60 : 99-102.
7. KASS DA, SHAPIRO EP, KAWAGUCHI M, CAPRIOTTI AR, SCUTERI A, DE GROFF RC, LAKATTA EG. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*, 2001 ; 104 : 1464-70.
8. ASMAR RG, LONDON GM, O'ROURKE ME, SAFAR ME, for the REASON Project coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient. *Hypertension*, 2001 ; 38 : 922-6.
9. MITCHELL GF, IZZO JL, LACOURCIÈRE Y *et al.* Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension. Results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*, 2002 ; 105 : 2955-61.
10. WATTS G and BURKE V. Lipid-lowering trials in the primary and secondary prevention of coronary heart disease: new evidence, implications and outstanding issues. *Curr Opin Lipidol*, 1996 ; 7 : 341-55.
11. WILLIAMS JK, SUKHOVA GK, HERRINGTON DM. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of monkey arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 31 : 684-91.
12. CHALON S, PRIOLLET P. Traitement médicamenteux de la claudication intermittente : une analyse critique des essais cliniques contre placebo. *Sang Thromb Vaiss*, 1993 ; 5/9 : 633-40.
13. GILLINGS DB. Pentoxifylline and intermittent claudication: review of clinical trials and cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995 ; 25/suppl 2 : S44-50.
14. VAN RIJ AM, SOLOMON C, PACKER SGK, HOPKINS WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. *Circulation*, 1994 ; 90 : 1194-9.
15. REGENSTEINER JG, HIATT WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med*, 2002 ; 112 : 49-57.
16. HARRINGTON A. The placebo effect: An interdisciplinary Exploration. 1997, Mass: Harvard University Press: Cambridge.
17. ASMAR R, SAFAR M, QUENEAU P. Evaluation of the placebo effect and reproducibility of blood pressure measurement in hypertension. *Am J Hypertens*, 2001 ; 14 : 546-52.
18. QUENEAU P, ASMAR R, SAFAR M. Placebo et pressions artérielles systolique, diastolique et pulsée. *Presse Méd*, 2002 ; 31 : 1220-3.