



## 1<sup>ère</sup> Newsletter 2018, le 4 février 2018

Chers amis,

La newsletter du groupe vasculaire et thrombose reprend désormais avec un rythme d'une fois tous les 2 mois, afin de présenter les résultats d'avancées récentes en pathologie vasculaire. Cette première lettre de l'année est l'occasion de présenter le best-of vasculaire des Journées Européennes de la SFC (janvier 2018).

Par ailleurs, au cours du congrès, la réunion des membres du groupe a confirmé Emmanuel MESSAS (APHP) en tant que président du groupe, et Dominique STEPHAN (Strasbourg) en tant que secrétaire général trésorier. Joseph EMMERICH (APHP) devient vice-président du groupe.

Notre attention se porte, bien sûr en premier, sur l'actualisation des recommandations de l'ESC en 2017 concernant la prise en charge les maladies artérielles périphériques [1]. Ce document permet de traiter l'ensemble de la pathologie artérielle athéromateuse périphérique. Il est facilement accessible en ligne en suivant le lien : <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>.

Parmi les changements apportés par rapport aux recommandations d'il y à 5 ans, nous notons notamment l'absence d'indication à une simple antiagrégation plaquettaire chez le patient présentant une atteinte asymptomatique des membres inférieures, définie par la diminution des IPS sans atteinte clinique. Chez le patient symptomatique, le traitement est maintenu avec une préférence modérée pour le clopidogrel par rapport à l'aspirine (niveau de recommandation IIb) et l'utilisation systématique des statines permettant d'améliorer la distance de marche.

En dehors des membres inférieurs, les sténoses carotidiennes asymptomatiques de plus de 60% (selon NASCET) ne doivent pas être adressé systématiquement pour endartériectomie ou angioplastie. Du fait d'un bénéfice modeste à long terme de la

chirurgie, la décision doit tenir compte de la balance bénéfique/risque, incluant une espérance de vie d'au moins 5 ans, le risque chirurgical et le risque d'AVC (caractérisation de la plaque). En pathologie artérielle rénale, les sténoses athéromateuses d'au moins 60% ne doivent pas non plus être systématiquement revascularisées. Enfin, point important, le dépistage de l'insuffisance cardiaque (par BNP et/ou ETT) est recommandé systématiquement en présence d'une atteinte artérielle périphérique.

La gestion des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires, de plus en plus complexe avec l'utilisation des médicaments de nouvelles générations dans ces deux classes pharmacologiques, est largement abordée dans ces recommandations, ainsi que dans des recommandations spécifiques au sujet de la double antiagrégation plaquettaire, également parues en 2017 (en suivant le lien : <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt>) [2]. Nous noterons qu'en cas de maladie artérielle périphérique stable et d'indication à une anticoagulation efficace (fibrillation auriculaire notamment), l'antiagrégation plaquettaire n'est pas recommandée au long cours, en plus du traitement anticoagulant.

Le congrès a été également l'occasion de réévaluer la place des bêtabloquants dans l'artériopathie des membres inférieurs. Si l'utilisation de cette classe thérapeutique paraît sécurisée sans aggraver l'artériopathie, même en cas d'ischémie critique [3], la prescription systématique n'est néanmoins pas souhaitable du fait du bénéfice non démontré dans ce groupe. En cas d'indication associée et clairement démontrée (insuffisance cardiaque à FEVG altérée, post-infarctus du myocarde), il n'y a pas lieu de contre-indiquer l'emploi des bêtabloquants en raison de la présence d'une artériopathie des membres inférieurs.

La seconde controverse concerne l'utilisation systématique de l'aspirine en cas d'AMI. Si la place d'une simple antiagrégation plaquettaire reste largement démontrée chez le patient symptomatique, soit par aspirine, soit par clopidogrel, l'utilisation doit respecter ces indications, sans extension aux patients asymptomatiques et sans utilisation large de la double antiagrégation plaquettaire, uniquement réservée au contexte de la post-angioplastie.

Cette Newsletter est enfin l'occasion de présenter les publications majeures de 2017, impactant notre pratique clinique. Nous retenons notamment deux articles du New England Journal et un du Lancet cette année : COMPASS, Hokusai VTE Cancer, et ATTRACT.

**1. Etude COMPASS [4]:** [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32409-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32409-1/fulltext)

L'objectif de l'étude COMPASS, publiée dans le Lancet, était d'évaluer l'intérêt de l'ajout de rivaroxaban, en plus de l'aspirine chez des patients avec une maladie artérielle périphérique. Cette large étude randomisée en double aveugle, incluant 7 470 patients, randomisés en 3 groupes (aspirine seule, rivaroxaban seul, rivaroxaban + aspirine) démontre clairement le bénéfice de l'ajout d'une petite dose de rivaroxaban (2,5 mg x 2/jour) en plus de l'aspirine, permettant de diminuer les événements ischémiques (MALE : ischémie aigue ou ischémique critique) et les amputations majeures.

Evènements au niveau artériel périphérique	Faible dose Rivaroxaban + Aspirine	Aspirine seul	IC 95%	p
Ischémie aigue membre	19 (1%)	34 (1%)	0,56 (0,32-0,99)	<b>0,042</b>
Ischémie critique	16 (1%)	24 (1%)	0,67 (0,35-1,26)	0,37
MALE	30 (1%)	56 (2%)	0,40 (0,20-0,79)	<b>0,032</b>
Major amputation	5 (<1%)	17 (1%)	0,30 (0,11-0,80)	<b>0,011</b>

L'évaluation du critère principal, composé des événements ischémiques et amputations, montrait une différence significative en faveur du groupe avec faible dose de Rivaroxaban + Aspirine chez ces patients avec artériopathie périphérique. Nous notons une augmentation du risque hémorragique global dans ce groupe mais sans augmentation du risque d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.

**Cette étude confirme que le Rivaroxaban à faible dose administré deux fois par jour, en plus de l'aspirine, réduit les évènements cardiovasculaires majeurs ainsi que les événements artériels des membres chez des patients présentant une maladie artérielle périphérique.**

**2. Etude Hokusai VTE Cancer [5] :** <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1711948>

En pathologie veineuse, un nouvel AOD, l'Edoxaban, a obtenu l'AMM pour la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) grâce à l'étude HOKUSAI-VTE en 2016. En décembre 2017, a été publiée l'étude Hokusai-VTE-cancer, qui avait pour objectif d'évaluer la non infériorité de l'edoxaban (nouvel anti-Xa oral) dans la MTEV associée à un cancer actif, en comparaison au traitement par HBPM. Du fait de la différence entre traitement per os et injectable, il s'agit donc d'une étude ouverte, comparant l'administration de 60mg d'edoxaban versus dalteparine (200UI pendant 1 mois puis 150 UI/kg), pour un suivi d'au moins 6 mois et jusqu'à 1 an.

Le critère d'évaluation primaire est un critère composite d'efficacité et de sécurité défini par l'apparition d'une récurrence de MTEV ou d'un saignement majeur. A un an, le critère primaire a été observé pour 12,8% (n=67) des patients sous edoxaban, contre 13,5% (n=71) dans le groupe sous dalteparine (p= 0,006 pour la non infériorité).

On note que les récurrences de thromboses étaient non significativement plus faibles sous Edoxaban (41 vs. 59 récurrences, p=0.09) mais au prix d'une augmentation significative modérée des hémorragies majeures (36 vs. 21 événements, p=0.04).

**Donc le taux de récurrence de MTEV sous Edoxaban était plus faible, mais ce bénéfice a été contrebalancé par une hausse significative du risque d'hémorragie majeure. Celles-ci semblent toutefois moins graves avec l'Edoxaban.**

### 3. Etude ATTRACT [6]: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615066>

Enfin, moins enthousiasmant, l'étude ATTRACT portant sur la prévention du syndrome post-thrombotique par recanalisation veineuse en cas de thrombose aiguë des membres inférieurs. L'étude a inclus 337 patients avec recanalisations par différentes méthodes de thrombolyse pharmaco-mécanique, et 355 contrôles.

Le critère de jugement principal était le développement d'un syndrome post-thrombotique par évaluation du Score de Villalta ou l'apparition d'un ulcère veineux au cours d'un suivi de 2 ans.

On ne note pas de différence du critère de jugement principal, avec 157 (47%) syndromes post thrombotique dans le groupe recanalisé versus 171 (48) dans le groupe contrôle (p = 0.56). Seule une diminution significative des SPT moyens à sévères a été constatée après recanalisation. La nette augmentation des événements hémorragiques

aigus au décours de la recanalisation contre-indique l'utilisation de cette technique en cas de TVP aiguë.

Ces résultats sont un sérieux revers aux partisans de la recanalisation veineuse qui doit tabler sur un impact modeste sur l'apparition de l'insuffisance veineuse ainsi que sur la nécessité d'envisager des procédures limitant au maximum le risque hémorragique.

Au regard de ces publications, l'année 2017 aura donc été particulièrement fructueuse pour la pathologie vasculaire, à la fois en maladies artérielles et veineuses. La participation active de centre français dans ces 3 études confirme le rôle particulièrement actif de la recherche clinique en France en pathologie cardiovasculaire. Il ne nous reste plus qu'à souhaiter que cela dure!

Très cordialement,

Guillaume Goudot

#### Bibliographie :

- 1 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
- 2 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2017;**39**:213–60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- 3 Mirault T, Galloula A, Cambou J-P, *et al.* Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e5916. doi:10.1097/MD.0000000000005916
- 4 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319–30. doi:10.1056/NEJMoa1709118
- 5 Raskob GE, van Es N, Verhamme P, *et al.* Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;:NEJMoa1711948. doi:10.1056/NEJMoa1711948
- 6 Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, *et al.* Pharmacomechanical Catheter-

Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2017;**377**:2240-52. doi:10.1056/NEJMoa1615066