

Bénéfice du traitement par Iloprost dans les formes sévères de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Dr Sylvain Duthois, service de médecine vasculaire et réadaptation, hôpital La Musse, Saint Sébastien de Morsent

Fort d'une expérience de plus de vingt-cinq ans et d'une étude réalisée sur plus de quatre cents patients, le service de médecine et réadaptation vasculaire de l'hôpital La Musse prouve au quotidien tout l'intérêt du traitement par Iloprost dans les formes sévères d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, permettant d'éviter l'amputation chez une majorité de patients.

L'Iloprost est la copie synthétique d'une hormone naturelle, la prostacycline ou PgI₂, normalement sécrétée par l'endothélium de la paroi artérielle. Son mode d'action est complexe, en particulier vasodilatateur et anti agrégant. Sa sécrétion est fortement diminuée ou abolie dans les formes sévères d'artérite des membres inférieurs au stade d'ischémie permanente.

Il est donc apparu légitime dans un but thérapeutique de compenser ce déficit par un apport médicamenteux. La molécule originelle a été légèrement modifiée pour obtenir une demi-vie prolongée de 30 mn (au lieu de 3 mn dans l'organisme), afin de permettre son utilisation en thérapeutique.

L'Iloprost, seul prostanoïde de synthèse disponible en France (Ilomédine® Lab Bayer Schering Pharma) est le premier analogue stable de la PgI₂, synthétisé en 1978 sous forme injectable, avec les mêmes propriétés que celles de la prostacycline. Un traitement par Iloprost peut donc être vu comme une hormonothérapie ou une chimiothérapie, indiqué dans les formes sévères d'artérite sans possibilité de revascularisation.

L'ischémie chronique sévère (ICS) ou ischémie critique

Une description physiopathologique éclaire l'intérêt potentiel des prostanoïdes. En effet à un stade évolué de l'artériopathie oblitérante, quelle qu'en soit l'étiologie, le défaut d'apport sanguin (ou ischémie) est permanent, même au repos. Les rétrécissements ou occlusions des artères principales se compliquent alors d'une véritable maladie microcirculatoire qui regroupe un ensemble de dysfonctionnements sévères de la circulation artériolo-capillaire et un déficit en prostacycline : chute des vitesses et pressions circulatoires, stase sanguine à l'origine de formation d'agrégats (micro-caillots) de plaquettes et de globules blancs et rouges, qui vont obstruer les capillaires, aggravant encore plus les troubles circulatoires.

Par réaction, les capillaires sont dilatés au maximum et perdent leurs propriétés vasomotrices (vasoplégie), ce qui accentue la stase sanguine et entretient un cercle infernal. Le tableau clinique (1) associe des douleurs de repos entravant le sommeil, des signes d'hypo vascularisation du membre avec refroidissement et pâleur cutanés, et éventuellement des ulcères sans tendance spontanée à la cicatrisation. L'oxymétrie transcutanée (TcPO₂) est en règle abaissée à moins de 35 mmHg, voire effondrée à moins de 10 mmHg, traduisant la sévérité de l'ischémie. Il s'agit d'une situation grave comportant un haut risque d'amputation dans les 6 mois (état d'ischémie critique), et appelant une revascularisation soit endovasculaire (angioplastie), soit chirurgicale (pontage). L'impossibilité technique ou anatomique d'une telle revascularisation représente l'indication de base du traitement par Iloprost qui, compte tenu de ses points d'impact (puissant vasodilatateur,

inhibiteur de l'activation plaquettaire, protection cellulaire anti-ischémique et métabolique) apparaît comme la réponse thérapeutique légitime.

Protocole de traitement et variantes

L'Iloprost est administré en perfusion intraveineuse de 6 heures par jour pendant 28 jours, à un débit de 0,5 à 2 ng/kg/mn selon la tolérance du patient. Nous préférons la dilution d'une ampoule d'Iloprost dans un flacon de 250 ml de soluté physiologique ou glucosé isotonique, le débit étant régulé par un perfuseur mécanique, plutôt que par l'intermédiaire d'une seringue électrique de 50 ml. Le patient est ainsi plus mobilisable, notamment pour la kinésithérapie, et la dilution plus élevée limite les incidents éventuels liés à une concentration trop élevée, source potentielle d'hypotension par vasodilatation.

Différents essais ont montré que d'autres protocoles étaient envisageables dans le triple but de faciliter l'acceptabilité du traitement, de diminuer les effets secondaires et de réduire la durée des cures dans un souci d'économie : perfusions de courte durée, protocoles discontinus ou intermittents, en ambulatoire voire à domicile. Ces variantes sont à adapter en fonction de la sévérité des malades considérés.

Au contraire, dans notre service de médecine vasculaire à l'hôpital La Musse, en raison de la sévérité des patients qui nous sont confiés, nous avons fréquemment été amenés à pratiquer des cures prolongées sur 6 ou 8 semaines, voire de répéter les cures chez un même malade jusqu'à obtention d'un résultat stable. Ce traitement doit impérativement être complété par un réentraînement physique quotidien, associant travail musculaire analytique et/ou réentraînement à la marche, des soins locaux relevant d'un protocole de cicatrisation dirigée, ainsi que la correction des anomalies nutritionnelles, métaboliques et viscérales. Ces contraintes techniques, la complexité et la durée du traitement légitiment totalement la prise en charge dans un secteur comme le notre, au sein d'un centre de soins de suite et réadaptation, tant pour des raisons médicales qu'économiques.

25 ans d'expérience de l'Iloprost à l'hôpital La Musse : résultats d'une série continue de 433 patients

Notre expérience du produit remonte à plus de 25 ans, en participant à la phase 4 des essais thérapeutiques. Nous l'avons utilisé dès sa commercialisation et avons développé son usage pour en faire une des orientations spécifiques du service.

L'analyse des résultats obtenus avec nos 90 premiers cas, puis de 64 sujets diabétiques ont fait l'objet de publications (2, 3) tandis que l'analyse rétrospective de notre série continue de 1992 à 2007, incluant 433 traitements, a été présentée à la société de chirurgie vasculaire en 2008.

Cette série regroupe des patients en ischémie sévère soit non revascularisable, soit persistante malgré une revascularisation réussie. Les résultats sont exposés dans le tableau 1. L'évaluation à 6 mois montre un taux de survie sans amputation de 68 %. L'existence d'un diabète, la présence d'ulcères et l'âge des malades sont apparus sans influence sur la réponse thérapeutique. Soit des résultats analogues à ceux publiés dans la littérature où le bénéfice thérapeutique était ainsi évalué à 20% en termes de décès et d'amputations évités par rapport au placebo (4). En fait nos résultats s'avèrent supérieurs (73 % de survie sans amputation) si on exclut le sous-groupe de patients en ischémie par occlusion récente de pontage datant de moins d'un mois (tableau 2), où le taux d'amputation est de 44 %. Il s'agit là en fait d'une situation plus proche d'une ischémie aiguë que d'une ischémie chronique. Ce type de patients était exclu des essais randomisés. Ceux-ci concernaient par ailleurs des patients à un stade souvent dépassé d'ischémie critique terminale, n'autorisant pas une évaluation objective de l'effet thérapeutique.

On ne peut que rappeler les critiques maintes fois exprimées l'égard de ces essais: faible nombre de patients, hétérogénéité des populations étudiées, disparités des protocoles, des critères d'évaluation (absence de mesure de la TcPO₂) et des dates de suivi, et par conséquent disparités des résultats. Enfin il n'est jamais fait mention dans ces essais du résultat fonctionnel, ni de la persistance éventuelle d'un état d'ischémie permanente du membre. Or, ce paramètre est capital pour évaluer pleinement la qualité d'un résultat. Dans notre série personnelle, tous les patients vivants non amputés ont conservé au minimum une marche suffisante pour répondre aux contraintes de base de la vie quotidienne, autorisant le retour au domicile.

Ischémie chronique : difficultés de diagnostic

L'Iloprost a fait l'objet de bien des critiques négatives, surtout par ceux qui n'en avaient qu'une connaissance livresque. Mais ceci est étroitement lié aux points non résolus concernant la maladie elle-même (5) : méconnaissance de son mode d'installation, polymorphisme clinique, absence de quantification de l'ischémie, défaut de mesure de la TcPO₂, paramètres de suivi non consensuels et mal adaptés. La définition donnée par le consensus transatlantique (6) reste insuffisante et imprécise. Il n'y a d'ailleurs pas de consensus concernant les paramètres hémodynamiques de la maladie (pression et index systolique à la cheville), dont la valeur nous est présentée de façon trompeuse comme bien établie (6, p.33). Ces lacunes expliquent un diagnostic souvent tardif, un défaut de classification des patients, l'hétérogénéité des populations étudiées, les difficultés à cibler les indications thérapeutiques et à interpréter les résultats observés.

La tolérance au traitement

Les prostanoïdes véhiculent depuis l'origine une image de traitement à haut risque, qui date d'une époque où l'on recherchait encore la dose maxima efficace, ce qui était à l'origine de 15% d'arrêts de cures. Cette réputation s'est révélée sans fondement sous réserve de se limiter individuellement à la dose maxima tolérée. Dans notre expérience, nous n'avons jamais rencontré de réelle intolérance à l'Iloprost et, à ce jour, l'ensemble des données de pharmacovigilance au niveau international (commercialisé depuis 1992, le produit est utilisé dans 22 pays) confirme cette tolérance. Les effets indésirables sont de type attendu, mineurs et répondant bien à la réduction des doses et aux traitements symptomatiques : céphalées, phénomènes de flush, variations tensionnelles, troubles digestifs, troubles de l'humeur, douleurs de type névritique des membres inférieurs.

Il est apparu que la réponse thérapeutique était indépendante des doses administrées, tandis que la tolérance était dose-dépendante, liée au degré de vasodilatation. Le débit de perfusion doit être adapté au poids du malade et au degré d'insuffisance rénale. Par ailleurs aucune complication n'est survenue, même chez des sujets porteurs de cardiopathie sévère. L'expérience du personnel infirmier a joué un rôle important pour être en mesure d'informer le patient sans l'angoisser. La mobilisation du malade a toujours été un objectif primordial et jamais les perfusions n'ont entraîné de décubitus prolongé. Le traitement ne doit pas faire obstacle à la kinésithérapie et au réentraînement à la marche.

Conclusion

Utilisé à bon escient l'Iloprost a une place de choix dans le traitement médical de l'artérite sévère permettant d'éviter l'amputation chez une majorité de patients. Bien des questions non résolues persistent concernant non pas l'Iloprost mais plutôt l'ischémie permanente. C'est toute l'approche clinique de la maladie qui est à améliorer pour cibler au mieux les indications thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duthois S. L'ischémie chronique sévère des membres inférieurs : les différents aspects cliniques. *Mt cardiologie* 2004 ; 2, 1 : 4-8.
2. Duthois S, Cailleux N, Lévesque H. Tolérance et résultats thérapeutiques observés avec l'Iloprost dans l'artériopathie oblitérante au stade d'ischémie chronique sévère. Etude rétrospective de 90 cas. *J Mal Vasc* 2000 ; 25 : 17-26.
3. Duthois S, Cailleux N, Benosman B, Lévesque H. Tolerance of Iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 36-43.
4. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Intern Angiol* 1994 ; 13 : 133-142.
5. Duthois S, Benosman B. Les prostanoïdes de synthèse dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004 ; 16, 9 : 461-470.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 ; 33 (suppl. 1) : 1-75.

Analyse rétrospective (série personnelle de 433 cas) - résultats globaux à 6 mois.

Perdus de vue	13	3%
Décès	52	12%
Amputations majeures	121	28%
Vivants + membre	286	68%

Résultats en fonction de la présence ou non d'une occlusion de pontage (OP) et de son ancienneté (série personnelle de 433 cas dont OP = 161cas).

Sous- groupes	1- <u>sans OP</u> (n = 273)	2- <u>OP > 1 mois</u> (n = 71)	3- <u>OP < 1 mois</u> (n = 90)
Décès	38 (14%)	4 (6%)	10 (11%)
Amputations majeures	62 (23%)	19 (27%)	40 (44%)
Vivants + membre	196 (73%)	48 (71%)	42 (51%)