

[Highlight anniversaire: angiologie](#)

La maladie artérielle périphérique sous un jour nouveau

Prof. Dr méd. Iris Baumgartner

Universitätsklinik für Angiologie, Medizinbereich Herz-Gefäss, Universitätsspital Bern, Bern

Les techniques de séquençage modernes, les études d'association pangénomiques et une bioinformatique performante montrent des différences entre l'athérosclérose coronaire et périphérique et ouvrent la voie à des concepts thérapeutiques individualisés.

Contexte

L'incidence croissante de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) d'origine athérosclérotique représente un fardeau pour les systèmes de santé à l'échelle mondiale et requiert de nouvelles stratégies pour endiguer l'évolution de la maladie [1]. L'athérosclérose résulte d'une conjonction de facteurs environnementaux et de facteurs liés au mode de vie, ainsi que de centaines à milliers de polymorphismes mononucléotidiques (PMN). Considérés individuellement, les PMN ont un effet pathogène relativement faible. En conjonction, ils provoquent des différences entre les divers phénotypes de l'athérosclérose.

L'athérosclérose présente en soi une hétérogénéité considérable. Ainsi, chez les personnes ayant une prédisposition à l'athérosclérose des artères périphériques, la maladie ne survient pas toujours en lien évident avec des facteurs de risque, et chez certains patients, l'AOMI présente une progression rapide malgré un traitement optimal basé sur l'évidence. Par rapport aux patients atteints d'athérosclérose coronaire, ceux souffrant d'AOMI présentent, après ajustement statistique, un risque accru de morbidité et de mortalité, ainsi qu'une réponse en partie différente aux médicaments de prévention secondaire [2, 3]. Une conséquence de cette hétérogénéité est la dilution de l'effet thérapeutique moyen dans les études dans lesquelles des patients atteints d'AOMI ont uniquement été inclus en tant que sous-groupe.

Une découverte majeure de ces dernières années a été l'identification de signaux génétiques qui, outre les symétries mécanistiques, ont mis en lumière des différences entre l'AOMI et les autres territoires vasculaires. L'athérosclérose est une maladie très complexe, dans laquelle plusieurs centaines à milliers de PMN sont impliqués. Les études d'association pangénomiques («genome-wide association studies» [GWAS]) font avancer

notre compréhension de la contribution génétique des PMN au risque de maladies vasculaires athérosclérotiques. La comparaison de la fréquence allélique de variants naturels (c.-à-d. de PMN) chez des personnes atteintes et non atteintes d'une maladie donnée a permis d'identifier un nombre croissant de loci génétiques associés à un risque de maladies multifactorielles, telles que l'hypertension artérielle, et nos connaissances au sujet des variants hérités qui conduisent à une expression variable des phénotypes cliniques par exemple d'une athérosclérose coronaire ou périphérique se sont fortement améliorées.

Les gènes déterminent l'expression de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

La compréhension de l'ensemble du spectre des conséquences phénotypiques d'un variant de séquence ADN donné peut aider à identifier le mécanisme par lequel un variant ou un gène conduit à une maladie et à établir un traitement médicamenteux ciblé. Le «Million Veteran Program» (MVP), une banque de données contenant les données phénotypiques et génomiques du «Veterans Affairs Healthcare System» qui a été créée en 2011, a entre autres été utilisé pour identifier des variants génétiques de l'AOMI (par phénotype étudié) [4]. La cohorte du MVP englobe une population multiethnique et Klarin et al. [4] ont utilisé les données du MVP pour analyser environ 32 millions de variants de séquence ADN (31307 cas d'AOMI et 211753 contrôles) chez des vétérans d'origine européenne, africaine et hispanique. Les résultats ont été répliqués dans un échantillon indépendant de 5117 cas d'AOMI et 389 291 contrôles de la UK Biobank. Ainsi, 19 loci génétiques d'AOMI ont pu être identifiés. Onze des variants à risque d'AOMI présentaient une association significative avec toutes les phénotypolo-



Iris Baumgartner

gies d'athérosclérose (coronaire, cérébrale, périphérique), indiquant des mécanismes communs de survenue de la maladie, dont le métabolisme lipidique (*LDLR*, *LPA*, *LPL*, *SORT1*), l'hypertension (*PTPN11*) et le diabète (*TCF7L2*). À l'inverse, quatre variants génétiques dans les loci génétiques *RP11-359M6.3*, *HLA-B*, *CHRNA3* (récepteur nicotinique de l'acétylcholine de type neuronal / dépendance à la nicotine) et *F5 p.R506Q* (facteur V Leiden, thrombose) étaient clairement associés à l'AOMI. L'effet du variant génétique *F5 p.R506Q* augmentait avec la sévérité croissante de l'AOMI, les porteurs de ce variant ayant un risque 62% plus élevé de devoir subir une amputation (OR [Odds Ratio] = 1,62; intervalle de confiance à 95% [IC à 95%]: 1,16–2,26; $p = 0,005$). Des données plus récentes ont également établi un lien entre le tabagisme et un risque accru de conséquences thrombotiques. Cette association a été confirmée par GWAS et suggère une interaction synergique entre le tabagisme et le statut de porteur *F5 p.R506Q*. La présence du variant *F5 p.R506Q* avait une plus grande influence sur l'AOMI chez les fumeurs actuels (OR = 1,40; IC à 95%: 1,25–1,58; $p = 1,3 \times 10^{-8}$) que chez les anciens fumeurs ou les non-fumeurs (OR = 1,16; IC à 95%: 1,09–1,24; $p = 1,5 \times 10^{-5}$). Les résultats de l'étude de cohorte MVP soulignent cependant aussi le recours à des traitements hypolipémiants, antihypertenseurs et hypoglycémiant pour tous les territoires vasculaires et fournissent la justification génétique d'un traitement ciblé de la cascade de la coagulation en cas d'AOMI, comme cela avait été montré dans l'étude VOYAGER [3].

La minimisation des facteurs de risque au centre du traitement de l'AOMI

La constitution de grandes cohortes d'échantillons tissulaires et sanguins issus de biobanques, de pair avec les plateformes omiques à haut débit et les progrès de la bioinformatique, offre de meilleures possibilités de développement de concepts thérapeutiques individualisés et ouvre une nouvelle perspective pour la prise en charge des patients atteints d'AOMI.

L'analyse par GWAS de la cohorte MVP apporte des preuves génétiques que le traitement des facteurs de risque d'athérosclérose doit constituer la base du traitement des AOMI. Outre des symétries mécanistiques, cette étude met également en lumière des différences entre les maladies vasculaires athérosclérotiques coronaires, cérébrales et périphériques. L'identification de quatre signaux génétiques spécifiques de l'AOMI soutient l'approche selon laquelle la cascade de la coagulation en tant que stratégie thérapeutique est plus spécifique pour l'AOMI que pour d'autres manifestations athérosclérotiques. Les résultats des études VOYAGER

et COMPASS concordent avec les résultats génétiques indiquant que l'inhibition directe du facteur Xa pourrait avoir un effet spécifique chez les patients atteints d'AOMI [3].

La bioinformatique permet des concepts thérapeutiques individuels

Le décryptage de l'architecture génétique des maladies vasculaires est d'une importance fondamentale afin de déterminer de nouvelles cibles pour des interventions thérapeutiques et d'identifier de nouveaux marqueurs de risque. Les études d'association pangénomiques ont permis d'identifier des loci génomiques qui sont associés à un risque accru d'AOMI et possiblement à une progression plus spécifique de l'AOMI que de l'athérosclérose dans d'autres territoires vasculaires. Les plateformes omiques à haut débit et la plus forte intégration de la bioinformatique peuvent être utilisées pour le développement de nouveaux médicaments et pour l'identification de toxicités médicamenteuses, de variabilités d'une maladie d'un individu à l'autre ou d'interactions gène-environnement dans le cadre de l'AOMI [5]. Des études de phase précoce plus efficaces, qui se concentrent sur des paramètres d'évaluation biologiquement pertinents chez les patients atteints d'AOMI, doivent à présent être menées. Elles pourraient conduire à l'utilisation de stents et de dispositifs biorésorbables ou à la délivrance topique de substances pour la guérison des ulcères ischémiques. Tandis que l'emploi de traitements généralement efficaces reste un objectif majeur pour tous les patients atteints de maladies vasculaires athérosclérotiques, l'expérimentation de nouveaux traitements chez les patients chez lesquels le traitement est pertinent d'un point de vue biologique peut contribuer à réduire l'étendue des études et à éviter les répercussions négatives.

Disclosure statement

L'auteur a déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Agnelli G, Belch JJJ, Baumgartner I, Giovanna P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2020;293:94–100.
- 2 Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(1):32–40.
- 3 Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994–2004.
- 4 Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, et al. Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program. *Nat Med*. 2019;25(8):1274–9.
- 5 Alsaigh T, Di Bartolo BA, Mulangala J, Figtree GA, Leeper NJ. Bench-to bedside in vascular medicine: optimizing the translational pipeline for patients with peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1927–43.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Iris Baumgartner
Universitätsklinik
für Angiologie
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
iris.baumgartner[at]insel.ch