

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2017
par

Matthieu TURENNE

né(e) le 3 juillet 1990, à Brive

Influence pronostic des antécédents cardiovasculaires chez les patients pris en charge pour une claudication intermittente des membres inférieurs.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe Lacroix
M^{me} la Professeur Nathalie Dumoitier
M. le Professeur Victor Aboyans
M. le Docteur Hassane Houmaïda
M^{me} le Docteur Iléana Désormais

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 18 octobre 2017

par

Matthieu TURENNE

né(e) le 3 juillet 1990, à Brive

Influence pronostic des antécédents cardiovasculaires chez les patients pris en charge pour une claudication intermittente des membres inférieurs.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe Lacroix
M^{me} la Professeur Nathalie Dumoitier
M. le Professeur Victor Aboyans
M. le Docteur Hassane Houmaïda
M^{me} le Docteur Iléana Désormais

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE



BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan



PAUTOU-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)
--------------------------	---

CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)
--------------------	---



Remerciements

A Mr le Professeur LACROIX, tout d'abord pour m'avoir permis d'intégrer le DESC mais aussi pour tout ce que vous m'avez enseigné. Je vous remercie également de m'avoir guidé dans ce travail et d'avoir accepté d'être président de mon jury.

A Mr le Professeur ABOYANS, pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.

A Mme la Professeur DUMOITIER pour votre disponibilité et également pour avoir accepté de composer mon jury.

A Mme le Docteur Désormais, pour sa sympathie et son aide précieuse à la réalisation de ce travail.

A Mr le Docteur HOUMAÏDA, pour ces deux semestres à tes côtés dans le service, toujours dans la bonne humeur.

A Mr le Docteur Pesteil, pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.

A toutes les personnes des différents services où j'ai pu passer durant mon internat, en particulier au Docteur Dallochio, au Docteur Mansour, à tout le service de CTCV et au service de cardiologie de Guéret.

Aux docteurs SIMBELIE, GOURSAT et NICOLAS pour votre gentillesse et votre bonne humeur lors de ce dernier semestre .

A tous mes co-internes pour ces supers moments à vos côtés, Sophie, Nicolas, John-John, Emilie, Nicole, Lucile, Evan, Alexia.

A toute ma famille et en particulier au petit cocon lotois et à mes parents pour leur soutien indéfectible.

A ma femme, Julie (et notre petit bout au chaud dans ton ventre), pour ton soutien sans faille durant toutes ces années.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	18
I. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade d'ischémie d'effort : rappels	21
I.1. Physiopathologie.....	21
I.2. Clinique.....	21
I.3. Explorations.	23
I.3.1. Explorations diagnostiques.....	23
I.3.1.1 IPS (index de pression systolique) de repos	23
I.3.1.2 Echo-doppler artériel des membres inférieurs et de l'aorte.....	24
I.3.2. Explorations fonctionnelles.	25
I.3.3. Explorations à visée thérapeutique.....	25
I.3.4. Autres localisations athéromateuses.	26
I.4. Pronostic des patients.....	26
I.4.1. Progression de l'AOMI.....	26
I.4.2. Morbidité et mortalité cardiovasculaire.....	26
I.5. Principes de prise en charge des patients.....	28
I.5.1. Réduire le risque d'évènements cardiovasculaires.	28
I.5.1.1 Arrêt du tabac	28
I.5.1.2 Traitement antithrombotique.	28
I.5.1.3 Traitement hypolipémiant.	29
I.5.1.4 Contrôle tensionnel et inhibiteurs du système rénine-angiotensine.	29
I.5.1.5 Contrôle du diabète.....	29
I.5.2. Evolution de l'artériopathie et symptômes.	30
I.5.2.1 Réentraînement à l'exercice.....	30
I.5.2.2 Thérapeutique médicamenteuse.....	30
I.5.3. Prise en charge chirurgicale.	30
II. Matériel et méthodes.....	31
II.1. La base de données COPART II.....	31
II.2. Critères d'inclusion.....	31
II.3. Critères d'exclusion.....	31
II.4. Recueil des données.....	31
II.5. Suivi.....	33
II.6. Critères de jugement.....	33
II.7. Analyse statistique.	33
III. Résultats	34
III.1. Population de l'étude.....	34
III.2. Critères de jugement.....	36
IV. Discussion	40
Conclusion	44
Références bibliographiques	45
Serment d'Hippocrate.....	49

Table des illustrations

Figure 1: autres localisations athérotrombotiques et caractère polyvasculaire des patients atteints d'AOMI dans l'étude REACH [6].....	19
Figure 2: survie des patients atteints d'AOMI d'après Norgren et al [4].....	27
Figure 3: courbe de survie des évènements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals) à 12 mois.	37
Figure 4: courbe de survie de la mortalité toutes causes à 12 mois.....	38
Figure 5: traitements médicamenteux à la sortie d'hospitalisation	39



Table des tableaux

Tableau 1: les différentes classifications utilisées dans l'AOMI.....	22
Tableau 2: caractéristiques des deux populations étudiées.....	34
Tableau 3: évènements cardiovasculaires, décès et amputations intervenus à un an de suivi dans les deux populations.....	36
Tableau 4: Analyse multivariée des évènements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals).....	36
Tableau 5 :analyse multivariée des décès toutes causes	37



Table des abréviations

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

AIT : accident ischémique transitoire

IDM : infarctus du myocarde

LDLc : low density lipoprotein

HDLc : high density lipoprotein

HBA1C :hémoglobine glyquée

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

IPS : index de pression systolique

AVK : anti vitamine K

OR :odds ratio



Introduction

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères périphériques, dont la cause la plus fréquente est l'athérome [1].

La prévalence de l'AOMI augmente avec l'âge, puisqu'elle est inférieure à 5% avant l'âge de 50 ans, autour de 10% jusqu'à 65 ans, pour devenir supérieure à 25% chez les personnes de plus de 80 ans [1]. Le nombre de patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs devrait augmenter dans le futur avec le vieillissement croissant de la population. Déjà, de 2000 à 2010, d'après une étude récente, ce nombre a augmenté d'environ 23,5% dans le monde, soit le passage de 164 millions à environ 202 millions de personnes atteintes [2].

Sachant que l'AOMI est associée au déclin fonctionnel et au handicap, mais également aux événements cardiovasculaires et à la morbidité qu'ils entraînent, elle ne cesse de devenir un enjeu de santé publique.

Parmi tous les patients ayant une AOMI, une majorité sont asymptomatiques (de 20 à 50%). La manifestation la plus fréquente est l'ischémie d'effort, qui représente environ 45% des patients. La forme la plus sévère de l'atteinte, l'ischémie critique chronique, représente moins de 5% des cas [3].

Le pronostic des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs reste péjoratif. Le taux de morbi-mortalité à 5, 10 et 15 ans est respectivement de 30%, 50% et 70%. La cause principale de mortalité est cardiovasculaire, dominée par la pathologie coronarienne (40 à 60%) et la pathologie cérébro-vasculaire (10 à 20%). 20 à 30 % des artériopathes décèdent de cause non cardiovasculaires, parmi lesquelles les maladies néoplasiques sont très fréquentes. Ce mauvais pronostic sur le plan général contraste avec le faible taux d'évolution loco-régionale puisque seulement 5 à 10% des patients suivis pour une ischémie d'effort évolueront vers l'ischémie critique chronique, mettant en jeu la viabilité du membre [4].

Ce risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire est le reflet de ce processus pathologique progressif et diffus qu'est l'athérosclérose, dont la conséquence est une atteinte fréquente de plusieurs territoires simultanément.

Le registre REACH, étude épidémiologique mondiale, a permis de montrer que parmi tous les sujets atteints d'une maladie athérothrombotique, ceux présentant une AOMI symptomatique isolée étaient ceux qui évoluaient le plus fréquemment vers une atteinte polyartérielle. Ils ont également un risque d'infarctus du myocarde similaire à celui des patients coronariens. L'atteinte polyvasculaire est une évolution concernant 10% des artériopathes contre 4% des patients atteints d'une pathologie coronarienne ou vasculaire cérébrale.

Les patients polyvasculaires (présence de 2 ou 3 localisations athérothrombotiques) ont une majoration du risque de décès vasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC de 7% [5].

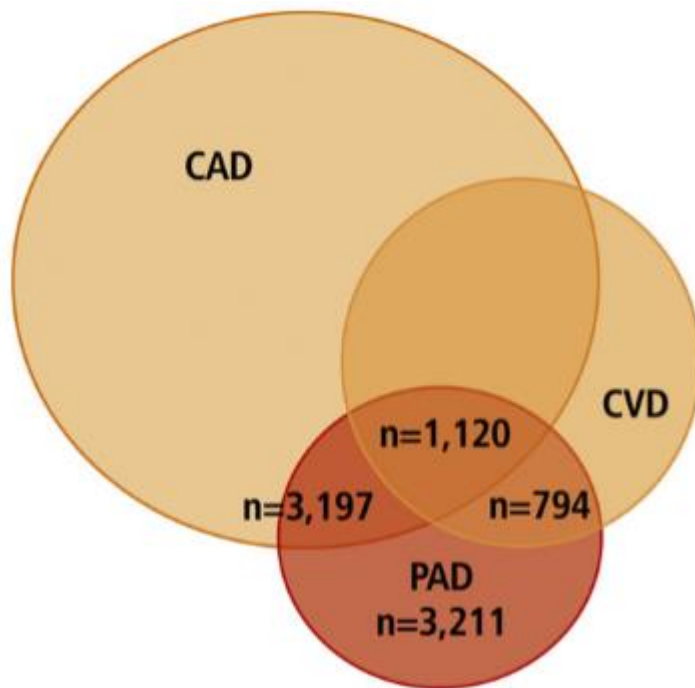


Figure 1: autres localisations athéromatose et caractère polyvasculaire des patients atteints d'AOMI dans l'étude REACH. CAD= coronary artery disease ;CVD=cerebrovascular disease ; PAD=peripheral artery disease [6].

Le caractère polyvasculaire de l'atteinte athéromatose influence de manière péjorative le pronostic des patients dans de nombreuses études. Cependant, chez les patients présentant une AOMI, on pourrait se demander si l'influence du caractère polyvasculaire est aussi forte, compte tenu du fait que la présence d'une AOMI est déjà en soit un marqueur puissant du risque cardiovasculaire [7]. La présence d'une AOMI indiquerait une atteinte athéromatose extensive et sévère.

Dans l'étude de la cohorte Allemande de REACH, il n'y avait pas de différences en terme de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde à 2 ans de suivi entre les patients présentant une AOMI comme seule atteinte et ceux présentant concomitamment une AOMI et une atteinte coronarienne [8].

Dans plusieurs études, il ressort que les patients pris en charge pour une AOMI seule sont moins intensivement traités et ont un moins bon contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires comparativement aux patients ayant une atteinte des autres territoires, ce qui pourrait expliquer en partie l'importante morbi-mortalité cardiovasculaire de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs [6], [8].

L'objectif principal de notre étude était de préciser l'influence pronostic des antécédents cardiovasculaires (coronaropathie et maladies cérébro-vasculaires) sur le plan général, à un an de suivi, au sein d'une population de patients atteints d'une claudication artérielle des membres inférieurs, à partir du recrutement de Limoges du registre COPART II.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence du caractère polyvasculaire, à un an, sur le pronostic local représenté par les amputations, sur la mortalité toutes causes, ainsi

que sur la prescription des traitements recommandés dans la prise en charge de l'AOMI à la sortie d'hospitalisation.



I. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade d'ischémie d'effort : rappels

I.1. Physiopathologie.

L'ischémie d'effort est, sur le plan physiopathologique, la traduction d'une inadéquation entre les besoins tissulaires au cours de l'effort et les apports énergétiques fournis via le réseau artériel.

Au cours de l'AOMI, on observe une obstruction partielle (sténose) ou complète d'une ou plusieurs artères à destinée des membres inférieurs. Ces lésions peuvent se situer tout au long du réseau artériel, allant de l'aorte et sa bifurcation, aux artères iliaques, fémorales, poplitées et jambières.

Les conséquences de ces lésions dépendront du siège et du degré d'obstruction mais également de la qualité du réseau de collatéralité pouvant s'être développé.

Au repos, les apports sanguins aux différents tissus, via ce réseau artériel pathologique, sont suffisants. A l'effort, en conditions normales, il existe une augmentation du débit sanguin de manière à assurer des apports en oxygène et en nutriments corrects. Chez un patient artériopathe, en raison de ces lésions jalonnant le lit artériel mais aussi par un réseau de collatéralité insuffisant, on se retrouve dans une situation d'inadéquation entre apports et besoins, à l'origine de la symptomatologie d'effort.

Certaines comorbidités propres aux patients peuvent majorer ce phénomène, tel une anémie, une insuffisance cardiaque ou certaines pathologies respiratoires. Ce genre de comorbidités sont relativement fréquentes puisqu'elles partagent avec l'AOMI des facteurs de risques communs.

Cependant, les manifestations et les limitations fonctionnelles à l'effort ne sont pas seulement liées aux phénomènes hémodynamiques mais aussi à d'autres mécanismes physiopathologiques complexes. En effet, il a été montré que l'ischémie musculaire d'effort et les phénomènes de reperfusion de repos étaient à l'origine d'une cascade physiopathologique responsable d'une dysfonction endothéliale et microcirculatoire, de stress oxydatif, d'inflammation, d'anomalies structurelles et métaboliques musculaires [9].

I.2. Clinique.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est le plus souvent rencontrée en pratique quotidienne au stade d'ischémie d'effort. Celle-ci, correspond dans sa forme typique aux manifestations de claudication intermittente des membres inférieurs. C'est à partir de ces formes typiques, qu'ont été développés des questionnaires (questionnaires de Rose et d'Edimbourg) mais dont les performances ont été réduites par de fréquentes manifestations d'efforts atypiques.

Les manifestations d'effort au cours de l'AOMI correspondent au stade II de la classification de Leriche et Fontaine et aux stades I, II et III de la classification de Rutherford.



Leriche et Fontaine	Caractéristiques	Rutherford	Caractéristiques	Classification d'après le *CEMV
I	Asymptomatique	0	Asymptomatique	Asymptomatique
II	Distance de marche sans douleur > 200m	1	Claudication intermittente légère	Ischémie d'effort
		2	Claudication intermittente modérée	
	Distance de marche sans douleur <200m	3	Claudication intermittente sévère	
III	Douleurs de repos	4	Douleurs de repos	Ischémie permanente
IV	Ulcère, gangrène , nécrose	5	Lésions trophiques distales	
		6	Troubles trophiques débordant le niveau métatarsien proximal	

Tableau 1:les différentes classifications utilisées dans l'AOMI. *CEMV :Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire.

La forme la plus typique des manifestations d'effort est la claudication intermittente, définie comme un inconfort, une fatigue, des douleurs ou des crampes au niveau d'un groupe musculaire, induit par l'exercice physique. Elle touche communément les mollets mais peut aussi atteindre les cuisses ou les fesses, en fonction du niveau lésionnel, la douleur étant ressentie en aval de la lésion. Cette symptomatologie disparaît en moins de 10 minutes après l'arrêt de l'effort.

Les patients claudicants représentent 10 à 35% des patients atteints d'AOMI, ce qui ne correspond pas à la majorité des sujets en ischémie d'effort. Il y a en effet une part importante de patients avec des manifestations d'efforts atypiques, soit 30 à 40% [4]. Ces dernières ont une part de responsabilité dans le fait que l'AOMI reste sous-diagnostiquée.

Deux symptomatologies atypiques sont habituellement décrites. L'une est une douleur au niveau d'un membre inférieur à l'effort qui parfois se prolonge au repos, l'autre est une douleur qui n'empêche pas le patient de continuer à marcher et n'impose pas son arrêt.

La première touche des patients ayant souvent des comorbidités, des troubles sensitifs des extrémités, un diabète, un canal lombaire étroit et ont également un IPS supérieur à ceux atteints de claudication typique. Elle toucherait 20% des artériopathes. La seconde serait retrouvée chez 10% d'entre eux, avec des IPS également supérieurs [10].



Ces manifestations douloureuses d'effort, qu'elles soient typiques ou atypiques, sont pourvoyeuses chez les patients d'un handicap et d'un déclin fonctionnel entravant leurs activités quotidiennes et leur autonomie.

Il faut également garder à l'esprit qu'un certain nombre de patients sont faussement asymptomatiques car n'ayant soit aucune activité physique soit une activité insuffisante pour entraîner une symptomatologie.

Dans une étude, la cohorte WALCS (The Walking and Leg Circulation Study), parmi un groupe de patients asymptomatiques/actifs, 33% développaient des douleurs jambières lors d'un test de marche de 6 minutes. Dans un groupe de patients asymptomatiques/inactifs, ce chiffre grimpeait à 89% [11].

Les diagnostics différentiels devant une claudication des membres inférieurs sont nombreux :

-canal lombaire étroit : la douleur est souvent bilatérale, localisée aux fesses, aux cuisses et aux faces postérieures des membres. Il s'agit de douleurs ou de faiblesses apparaissant à l'exercice mais dont le soulagement par le repos est variable, souvent assez long. La douleur est soulagée par la flexion lombaire et aggravée par la position debout.

-syndrome chronique des loges : ce syndrome touche volontiers des sujets plutôt jeunes et sportifs. La douleur est localisée au niveau des mollets, à type de compression, après un exercice important. Le repos soulage très lentement la douleur.

-claudication veineuse : la douleur touche tout le membre inférieur, chez un patient en général un antécédent de thrombose veineuse profonde. Il s'agit de sensation de compression ou de brûlures, qui apparaissent après la marche et diminuent lentement avec le repos. La surélévation du membre atteint soulage rapidement les symptômes

-compression nerveuse : la douleur est plutôt d'ordre neuropathique (décharges électriques, paresthésies) induite par la position assise, la marche et la position debout. Elle persiste au repos et est améliorée par le changement de position. Il existe une histoire de lombalgies.

-arthrose de hanche : la douleur touche la hanche, la cuisse mais peut aussi intéresser le genou (douleur projetée). Elle intervient pour un degré variable d'exercice (en fonction de la sévérité de l'arthrose) avec un soulagement lent au repos.

I.3. Explorations.

I.3.1. Explorations diagnostiques.

I.3.1.1 IPS (index de pression systolique) de repos

Devant une suspicion clinique d'AOMI au stade d'ischémie d'effort, le premier examen à réaliser est un IPS de repos.

La méthodologie pour sa réalisation est bien codifiée grâce aux recommandations de l'AHA (The American Heart Association) [12]. A l'aide d'un Doppler, il faut mesurer la pression artérielle systolique au bras, puis à la cheville homolatérale (pression tibiale postérieure puis pédieuse) puis à la cheville controlatérale et au bras controlatéral. L'IPS correspond à chaque

membre au rapport entre la pression la plus élevée à la cheville et la pression la plus haute entre les deux bras.

Un IPS $< 0,9$ confirme le diagnostic d'AOMI. Il est le reflet d'une lésion hémodynamiquement significative entre le cœur et la cheville et plus il est bas, plus il est synonyme de lésions sévères.

Dans une population générale, en pratique de routine, l'IPS de repos a une très bonne spécificité (97%) mais une sensibilité plus basse, aux alentours de 80% [13]. Ce manque de sensibilité vient en partie du fait que certains patients (diabétiques, insuffisants rénaux, patients âgés) ont des artères plus rigides et donc des pressions plus élevées en cheville et un IPS faussement normal ou élevé. Ils représentent une population parmi laquelle il y a de nombreux faux négatifs.

Il est alors utile chez ces patients ayant une augmentation de la rigidité artérielle, de recourir à l'index de pression au gros orteil (IPSGO) dont la valeur inférieure à 0,7 est considérée comme pathologique. Les artères distales seraient en effet moins sujettes au phénomène d'incompressibilité.

Néanmoins, certaines douleurs proximales (hanche, fesse, cuisse, bas du dos) peuvent être d'origine vasculaire même lorsque l'IPS est $> 0,90$. Ceci se retrouve notamment en cas d'atteinte isolée à l'étage iliaque interne voire lombaire. Il faut alors s'orienter vers la réalisation, en plus d'un echo-doppler artériel des membres inférieurs, et s'il est disponible, d'une TCPO2 d'effort [3].

L'IPS, en plus de mesurer la sévérité de l'atteinte athéromateuse aux membres inférieurs, est également un indicateur indépendant du risque d'évènements athérothrombotiques dans d'autres territoires et de mortalité cardiovasculaire. Plusieurs études ont montré qu'un IPS bas était associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC mais aussi de la mortalité cardiovasculaire. Les sujets ayant un IPS $> 1,40$ ont également un risque accru, ce qui est expliqué par le fait que les calcifications artérielles retrouvées lorsque les IPS sont hauts, sont associées à des lésions artérielles occlusives. Ce risque de mortalité et d'évènement cardiovasculaire en fonction de l'IPS réalise une courbe en J inversée [12] où le risque relatif le plus faible correspond à des IPS entre 1,1 et 1,4. Le risque relatif d'évènements pour un IPS $< 0,6$ est environ de 4 [14].

I.3.1.2 Echo-doppler artériel des membres inférieurs et de l'aorte.

Cette technique d'imagerie tient une place primordiale dans l'évaluation du patient au stade d'ischémie d'effort. Son innocuité et son coût peu onéreux le rendent incontournable. Il permet de réaliser une véritable cartographie artérielle des membres inférieurs et de confirmer la présence de lésions (sténoses, occlusions, plaques, calcifications, anévrismes). Une étape clé réside également dans le dépistage des anévrismes de l'aorte abdominale.

En plus de fournir des renseignements anatomiques, il donne des renseignements hémodynamiques reflétant la sévérité de la pathologie ainsi que la qualité du réseau de suppléance.

Cet examen présente cependant quelques limites. Outre le caractère opérateur dépendant, l'exploration des axes aorto-iliaques est parfois difficile, notamment chez les sujets

obèses. La présence de vaisseaux très calcifiés est aussi source d'un examen de qualité plus aléatoire.

I.3.2. Explorations fonctionnelles.

Dans la prise en charge d'un patient présentant une AOMI au stade d'ischémie d'effort, il est important d'évaluer de manière précise et objective la limitation fonctionnelle. Celle-ci est possible grâce à une épreuve de marche sur tapis motorisé à charge constante (rectangulaire) ou à charge incrémentielle (triangulaire) [3].

Des données telles que la distance de marche sans douleur et la distance de marche maximale (distance à laquelle le patient est obligé de s'arrêter du fait de la douleur) sont ainsi objectivées.

Cet examen peut également parfois permettre un apport diagnostique. En effet, la mesure des IPS de chevilles post-effort peut orienter vers une origine vasculaire de la symptomatologie du patient. On recherche du côté pathologique une chute des pressions et donc de l'IPS en post-effort. La cinétique du temps de retour aux pressions initiales avant effort est également analysée. Cet examen a donc un intérêt pour faire la part des choses entre des douleurs d'origine vasculaire et un diagnostic différentiel (claudication neurologique ou rhumatologique par exemple) lorsque le tableau n'est pas clair.

Lorsque le test sur tapis motorisé n'est pas disponible, pour une évaluation fonctionnelle, le test de marche de 6 minutes peut être réalisé.

I.3.3. Explorations à visée thérapeutique.

Ces examens complémentaires ne sont réalisés que pour les sujets nécessitant une revascularisation chirurgicale.

Il s'agit du scanner injecté (Angio-TDM), de l'angiographie par résonance magnétique (Angio-IRM) et de l'artériographie conventionnelle.

L'angio-TDM, plus disponible, permet une imagerie de l'arbre artériel de plus en plus précise. Il nécessite néanmoins une injection de produit de contraste iodé et une irradiation du patient. Son interprétation est plus délicate lorsque les artères sont très calcifiées.

L'angio-IRM, moins disponible, n'expose pas le patient aux irradiations. Chez l'insuffisant rénale sévère, il faut se méfier du risque de fibrose systémique néphrogénique secondaire à l'utilisation de produits de contraste à base de Gadolinium.

Il permet une bonne visualisation des vaisseaux même en cas de calcifications. En revanche, il a tendance à surestimer les sténoses.

L'artériographie conventionnelle est toujours actuellement la technique de référence mais son caractère invasif et irradiant ainsi que l'injection de produit de contraste iodé nécessaire, font qu'elle est plus rarement utilisée à l'heure actuelle.

Elle reste parfois utilisée en première intention, sur table d'opération, lorsqu'un geste de revascularisation endovasculaire est envisagé dans le même temps.



I.3.4. Autres localisations athéromateuses.

La coexistence fréquente d'une atteinte dans les autres territoires vasculaires est recherchée par un électrocardiogramme (ECG) de repos ainsi qu'un echo-doppler artériel des troncs supra-aortiques [15].

I.4. Pronostic des patients.

I.4.1. Progression de l'AOMI.

A 5 ans, parmi les sujets présentant une ischémie d'effort, 70 à 80% ont une symptomatologie stable, 10 à 20% connaissent une aggravation des manifestations d'effort et 5 à 10% ont évolué vers l'ischémie critique avec un risque majeur d'amputation [4].

Une méta-analyse récente [16] a montré que parmi les sujets claudicants, 21% à 5 ans avait connu une aggravation de leur claudication ou une progression vers l'ischémie critique chronique. Cette détérioration était plus importante la première année, avec un taux entre 7 et 9%, pour devenir plus faible par la suite, entre 2 et 3% par an.

Les facteurs de risques associés à cette progression étaient l'âge, un IPS bas ou à l'inverse élevé, le sexe masculin, le tabagisme actif, le diabète et la présence d'une atteinte d'autres territoires vasculaires.

Dans la population de patients présentant une AOMI asymptomatique, certains n'évolueront pas vers une ischémie d'effort, en raison d'une activité trop faible, mais se présenteront d'emblée avec un tableau d'ischémie critique.

I.4.2. Morbidité et mortalité cardiovasculaire.

Quelques soit le stade de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, il existe un risque accru d'évènements cardiovasculaires et de mortalité, en particulier d'origine cardiovasculaire.

Ce surrisque est expliqué par la coexistence fréquente d'atteintes athéromateuses des autres territoires vasculaires, particulièrement coronarien et cérébro-vasculaire, et par le fait également que l'AOMI indique une atteinte athéromateuse systémique sévère. En atteste, chez ces patients un risque d'infarctus du myocarde similaire à celui des patients coronariens.

D'après Norgren et al, le taux annuel d'évènements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC et décès cardiovasculaires) est de 5 à 7 % chez les patients asymptomatiques et claudicants [4].



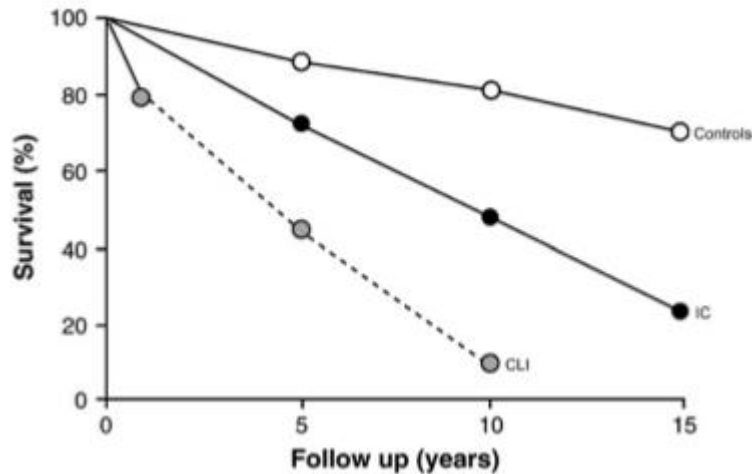


Figure 2: survie des patients atteints d'AOMI d'après Norgren et al [4]. IC : claudication intermittente ; CLI : ischémie critique chronique.

A 1 et 3 ans de suivi de la cohorte mondiale REACH [5], parmi les sujets ayant une AOMI, le taux d'événements vasculaires majeurs comprenant les décès d'origine vasculaire, les IDM et les AVC non fatals, était respectivement de 5,4% et de 14,8%.

A 3 ans de suivi, le taux annuel de décès d'origine vasculaire était de 2,9%, celui des AVC non fatals de 1,6% et celui des IDM non fatals de 1,2%. Ce taux d'IDM non fatals était identique chez les patients coronariens de la cohorte.

Parmi tous les patients de la cohorte comprenant des patients coronariens et cérébro-vasculaires, les patients ayant une AOMI étaient ceux dont le critère comprenant les décès vasculaires, les IDM, les AVC et les hospitalisations pour événements athérombotiques, était le plus élevé, à 40,4% à 3 ans. Ceci principalement en raison d'un taux particulièrement élevé d'hospitalisation.

Le caractère polyvasculaire de l'atteinte majeure significativement le risque de décès et d'événements cardiovasculaires majeurs, sachant que les patients artériopathes sont ceux qui ont le plus souvent une atteinte polyvasculaire (60% versus 25% des coronariens et 33% des patients cérébro-vasculaires). Ces derniers sont également ceux qui évoluent le plus souvent vers une atteinte polyvasculaire (10% d'entre eux par rapport à 4% des patients cérébro-vasculaires et coronariens) lorsque l'atteinte initiale était isolée.

Dans la méta-analyse de Sigvant et al [16], l'incidence de la mortalité toutes causes était chez les patients symptomatiques (comprenant 90% de claudicants et 10% de patients en ischémie critique) de 62,5 pour 1000 patients par an soit une incidence cumulée à 5 ans de 27%. Par comparaison cette incidence était de 27,8/1000 patients/an (13% à 5 ans) dans la population de référence saine de toute artériopathie, et de 41,3/1000 patients/an (19% à 5 ans) chez les artériopathes asymptomatiques.

En ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire, celle-ci était plus élevée chez les patients symptomatiques avec un taux à 13% à 5 ans contre 9% à 5 ans chez les asymptomatiques et 5% à 5 ans dans la population de référence.

Ces taux d'évènements élevés chez les patients symptomatiques sont probablement entachés dans cette étude, par les patients en ischémie critiques chroniques dont le pronostic est bien plus péjoratif.

I.5. Principes de prise en charge des patients.

Le but de la prise en charge des patients atteints d'AOMI au stade d'ischémie d'effort est de plusieurs ordres :

- réduire le risque d'évènements cardiovasculaires et la mortalité qui l'accompagne.

- limiter le handicap fonctionnel en augmentant le périmètre de marche et améliorer la qualité de vie.

- préserver le membre inférieur atteint.

I.5.1. Réduire le risque d'évènements cardiovasculaires.

I.5.1.1 Arrêt du tabac

L'arrêt du tabac est une des pierres angulaires de la prise en charge des patients artériopathes tabagiques. C'est un des plus puissants facteurs de risque modifiable d'AOMI.

Il n'y a pas d'étude prospective randomisée à ce sujet mais de nombreuses études observationnelles sont à la base des recommandations qui préconisent un arrêt du tabagisme [17] avec une part importante basée sur les conseils et le soutien du patient et une autre part basée sur des traitements pharmacologiques (substituts nicotiniques, varénicline et bupropion).

I.5.1.2 Traitement antithrombotique.

Le bénéfice des traitements antiplaquettaires chez les patients atteints d'AOMI symptomatique est prouvé par plusieurs études. Une méta-analyse, The Antithrombotic Trialists' Collaboration Meta-Analyse a montré une réduction de 23% du risque d'évènements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals) avec les traitements antiplaquettaires dans une population de 9214 sujets ayant une AOMI symptomatiques [18].

L'étude CAPRIE a également montré le bénéfice, sur le plan cardiovasculaire, du clopidogrel en monothérapie dans une même population [19].

L'étude Euclid, récemment, n'a pas montré l'intérêt du Ticagrelor par rapport au clopidogrel dans l'AOMI.

L'avènement des anticoagulants oraux ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques et ils sont actuellement en cours d'évaluation dans l'AOMI.



I.5.1.3 Traitement hypolipémiant.

La dyslipidémie fait partie des facteurs de risques modifiables d'athérosclérose. Les différentes recommandations préconisent la prescription d'une statine chez les patients avec une AOMI symptomatique avec un objectif de 1g/L de LDLc voire même 0,7 g/l selon les recommandations de l'ESC [20].

The Heart Protection Study [21], étude randomisée de plus de 20 000 patients dont 6748 atteints d'AOMI, a montré versus placebo, une réduction du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (IDM fatals ou non, AVC, revascularisation) de 24% avec la simvastatine 40 mg.

I.5.1.4 Contrôle tensionnel et inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

L'hypertension artérielle, autre facteur de risque cardiovasculaire, doit être contrôlée chez les patients ayant une AOMI avec un objectif tensionnel inférieur à 140/90 mmHg [22].

L'intérêt des IEC a été montré par l'étude Heart Outcomes Prevention Evaluation [23]. Parmi tous les patients randomisés pour recevoir du ramipril ou un placebo, il y avait 4051 patients atteints d'AOMI, soit 44% de la cohorte. Le ramipril réduisait significativement le risque d'évènements cardiovasculaires avec un hazard ratio à 0,78 (IC95% [0,70-0,86]).

L'étude ONTARGET a rapporté une efficacité similaire d'un ARAlI, le telmisartan, par rapport au ramipril, dans une population de patients atteints d'une maladie vasculaire ou de diabète [24].

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine représentent donc une thérapeutique de choix, même en l'absence d'hypertension artérielle.

Concernant l'usage des bêta-bloquants, ceux-ci ne sont pas recommandés en première intention dans l'AOMI mais ils ne sont pas contre-indiqués. Deux méta-analyses récentes n'ont pas montré d'impact des bêta-bloquants sur la distance de marche chez des patients symptomatiques [25], [26].

Si une pathologie coronarienne ou une fibrillation atriale sont associées à l'AOMI, les bêta-bloquants restent une thérapeutique importante.

I.5.1.5 Contrôle du diabète.

Autre facteur de risque cardiovasculaire, le diabète doit logiquement être équilibré autant que possible. Bien que de nombreuses études supportent l'association entre diabète et évènements cardiovasculaires, aucune étude n'a montré qu'un contrôle glycémique strict avait une influence sur ces derniers. Une stratégie de contrôle intensif des glycémies semble même avoir un effet délétère.

On peut citer comme exemple l'étude The Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes [27]. A 3,5 ans de suivi, celle-ci n'a pas montré de réduction d'évènements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, IDM non fatals, AVC non fatals) avec une stratégie intensive (HBA1C à 6,4%) par rapport à une stratégie standard (HBA1C à 7,5%). En revanche, la mortalité toutes causes était significativement plus importante avec un contrôle strict. Il y avait 35% de sujets atteints d'AOMI dans cette étude.

L'HAS recommande une cible d'HBA1C inférieure ou égale à 7%.

I.5.2. Evolution de l'artériopathie et symptômes.

I.5.2.1 Réentraînement à l'exercice.

Sur la base de plusieurs études et méta-analyses, les différentes recommandations de l'ACC/AHA et de l'ESC recommandent en première intention le réentraînement supervisé avec au moins 3 séances par semaines [17]. Cependant, le principal frein reste le manque de centres pour ce type de rééducation. Lorsqu'ils ne sont pas disponibles, des programmes à domiciles sont réalisables.

Le mot d'ordre chez tout patient atteint d'AOMI au stade d'ischémie d'effort reste la marche.

Actuellement, il n'est établi s'il convient de faire marcher les patients jusqu'à une douleur maximale ou une douleur moindre [3].

L'étude CLEVER a montré l'efficacité de l'entraînement supervisé par rapport à la revascularisation chirurgicale endovasculaire en traitement de première intention chez des patients claudicants et ayant des lésions aorto-iliaques. L'entraînement supervisé permettait un gain significatif du temps de marche sur tapis roulant de 5,8 +/- 4,6 minutes par rapport au stenting [28].

I.5.2.2 Thérapeutique médicamenteuse.

Le cilostazol, la pentoxifylline et le naftidrofuryl sont des traitements médicamenteux améliorant la distance de marche mais dont l'efficacité semble limitée [3].

L'efficacité des IEC, en particulier du ramipril, n'est pas établie en ce qui concerne l'amélioration des symptômes [17].

I.5.3. Prise en charge chirurgicale.

La prise en charge chirurgicale n'est pas l'option de première intention chez les patients ayant une AOMI au stade d'ischémie d'effort. Elle intervient dans un second temps, en cas de handicap persistant malgré une prise en charge médicale optimale. L'emploi de techniques endovasculaires doivent être privilégiées.



II. Matériel et méthodes.

II.1. La base de données COPART II.

Le registre COPART (Cohorte de Patients Artériopathes Hospitalisés) est une base de données prospective, observationnelle et multicentrique, incluant des patients artériopathes des membres inférieurs hospitalisés.

Développée initialement à partir du recrutement du service de médecine vasculaire du CHU de Rangueil à Toulouse en juin 2004 (COPART I), la base s'est étendue à partir d'octobre 2006 (COPART II) avec l'inclusion des patients provenant des services de médecine vasculaire du CHU de Bordeaux (Hôpital Saint-André), du CHU de Limoges (Hôpital Dupuytren) puis de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris depuis 2012. Le centre coordinateur pour la centralisation des données de COPART II est localisé à Toulouse.

II.2. Critères d'inclusion.

Afin d'être inclus dans la base de données, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir consenti à participer à l'étude, souffrir d'AOMI symptomatique d'origine athéromateuse et être hospitalisés dans un service de médecine vasculaire.

De plus, ils devaient être pris en charge pour leur artériopathie au cours de l'hospitalisation et présenter des signes cliniques et paracliniques objectivant une AOMI.

Les présentations cliniques incluses dans cette étude correspondaient aux manifestations d'effort, soit les stades 1, 2 et 3 de la classification de Rutherford. Les patients devaient présenter une claudication intermittente associée à un index de pression systolique pathologique, inférieur à 0,90 ou supérieur à 1,3. En cas d'IPS normal, une épreuve de marche sur tapis roulant pathologique et/ou une sténose artérielle de plus de 50% révélée par échographie-doppler et/ou angiographie étaient nécessaires.

Dans le cadre de ce travail, nous avons pris en compte les sujets inclus dans le registre COPART II issus du recrutement du CHU de Limoges.

II.3. Critères d'exclusion.

Les patients artériopathes hospitalisés pour la prise en charge d'une autre pathologie que leur AOMI ont été exclus. Les artériopathies des membres inférieurs d'une origine autre qu'athéromateuse (artériopathie inflammatoire, endofibrose, maladie de Buerger, piège artériel) n'étaient pas incluses, de même que l'ischémie aiguë sur artère saine. Ont également été exclus, les patients n'ayant pas consenti leur participation dans l'étude et ceux dont le suivi était impossible.

II.4. Recueil des données.

Tous les patients inclus ont été enregistrés dans le centre investigateur et une fiche informatique a été remplie pour chacun. Différentes données démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été collectées à l'admission, durant l'hospitalisation et à la sortie.

Le recueil nous renseignait à l'admission sur :

-des données socio-démographiques : âge, sexe, date d'hospitalisation (correspondant à la date d'inclusion).

-les facteurs de risques cardiovasculaires :

- Hypertension artérielle : définie selon l'historique médical du patient, la prise de traitement hypotenseur ou une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg objectivée par au moins deux mesures à l'admission.
- Diabète : défini selon l'historique médical du patient, la prise d'un traitement antidiabétique oral ou l'emploi d'insuline, ou par la mise en évidence d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L.
- Dyslipidémie : définie selon l'historique médical du patient, la prise d'un traitement hypolipémiant ou un taux de Low Density Lipoprotein (LDL) cholestérol supérieur ou égal à 100 mg/dL
- Tabagisme : était considéré comme fumeur actif un patient fumant au moins une cigarette par jour au moment de l'admission. Dans le registre, l'arrêt du tabac était considéré comme récent après 1 mois d'arrêt et comme ancien après un an d'arrêt. Dans notre étude, nous avons considéré le tabagisme actif et le tabagisme sevré qu'il soit ancien ou récent comme un antécédent de tabagisme.

-les antécédents connus avant l'admission :

- Autres localisations athéromateuses : atteinte coronarienne et cérébro-vasculaire.
- Insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, BPCO, cancer et insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique était définie comme un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73m² selon l'équation « Modification of diet in renal disease » (MDRD).

-des paramètres cliniques :

- Poids, taille, IMC
- IPS et périmètre de marche

Les données biologiques récoltées à l'inclusion concernaient essentiellement le bilan lipidique, la fonction rénale, la CRP et la numération formule sanguin.

Durant l'hospitalisation ont été renseignés les principales complications sur le plan général (IDM, AVC, décès, origine du décès et date du décès) et local (amputation).

Les traitements pris par le patient au cours de l'hospitalisation étaient également renseignés.



II.5. Suivi

Chaque patient était enregistré une seule fois et les hospitalisations ultérieures étaient prises en compte dans le suivi.

Le suivi était d'un an et des informations sur le devenir de chaque patient devaient être renseignées. Ces données concernaient essentiellement les décès, la cause de ces décès, la survenue d'évènements (IDM, AVC) ainsi que les amputations. La date de chacun de ces évènements était notée.

Une information sur le statut vital du patient était demandée à la mairie de naissance ou du domicile pour l'ensemble des sujets. Une interrogation du patient ou du médecin traitant était effectuée une fois par an par courrier ou par téléphone.

II.6. Critères de jugement.

Le critère de jugement principal était un critère composite, alliant les décès d'origines cardiovasculaires, les IDM non fatals et les AVC non fatals, à un an de suivi.

Les critères secondaires étaient la survenue d'amputation et les décès toutes causes confondues à un an de suivi, ainsi que la prise des traitements recommandés dans l'AOMI à la sortie de l'hospitalisation initiale.

II.7. Analyse statistique.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview.

Les moyennes accompagnées de leur écart-type ont été utilisées pour décrire les variables quantitatives et les pourcentages pour décrire les variables qualitatives.

Nous avons utilisé le test de Chi², ou le test exact de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Student pour la comparaison des moyennes.

L'estimation des associations entre notre variable dépendante et chacune des variables indépendantes a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique.

Les courbes de survie ont été effectuées par la méthode de Kaplan Meyer.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.



III. Résultats

III.1. Population de l'étude.

De 2004 à 2016, le registre COPART a inclus à Limoges, 261 patients hospitalisés pour une AOMI symptomatique au stade d'ischémie d'effort. Seulement 1 patient a été perdu de vue pendant le suivi. Parmi ces 261 patients, 136 (52,1%) n'avaient pas d'antécédent d'atteintes des autres territoires vasculaires (atteintes coronarienne et/ou cérébro-vasculaire) alors que 125 (47,9%) en avaient présentées. Les deux populations de l'étude sont décrites dans le tableau 2.

	Cohorte n=261	Claudicants sans antécédent cardiovasculaire n=136	Claudicants avec antécédents cardiovasculaires n=125	p value
Age	64,6 ± 10,5	63,3 ± 10,6	66,0 ± 10,3	0,042
Homme	232 (88,9%)	118 (86,8%)	114 (91,2%)	0,358
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	28,9	26	27,2	0,483
Facteurs de risques cardio-vasculaires				
Diabète	74 (28,4%)	33 (24,2%)	41 (32,8%)	0,152
HTA	168 (64,4%)	69 (50,7%)	99 (79,2%)	<0,001
Dyslipidémie	204 (78,2%)	93 (68,4%)	111 (88,8%)	<0,001
Tabac	234 (89,7%)	123 (90,4%)	111 (90,2%)	0,834
Antécédents				
BPCO	44 (16,9%)	21 (15,4%)	23 (18,4%)	0,634
Insuffisance cardiaque	10 (3,8%)	3 (2,2%)	7 (5,6%)	0,268
Cancer	43 (16,5%)	26 (19,1%)	17 (13,6%)	0,543
Fibrillation atriale	26 (10%)	10 (7,4%)	16 (12,8%)	0,214
Insuffisance rénale chronique	17 (6,5%)	4 (2,9%)	13 (10,6%)	0,028
Antécédents cardio-vasculaires				
AVC	25 (9,6%)	0	25 (20%)	
AIT	14 (5,4%)	0	14 (11,2%)	
Coronaropathie	107 (41%)	0	107 (85,6%)	
Caractéristiques de l'artériopathie				
IPS	0,75	0,81	0,76	0,936
Périmètre de marche (m)	150	165	134	0,238
Traitement médicamenteux à la sortie d'hôpital				
Antiagrégant plaquettaire	217 (83,1%)	112 (82,3%)	105 (84%)	0,873
Statine	207 (79,3%)	98 (72,1%)	109 (87,2%)	0,006
IEC/ARA2	144 (55,2%)	54 (39,7%)	90 (72%)	<0,001
Béta-bloquant	106 (40,6%)	26 (19,1%)	80 (64%)	<0,001
AVK	29 (11,1%)	13 (9,6%)	16 (12,8%)	0,540
ADO/Insuline	68 (26,1%)	30 (22,1%)	38 (30,4%)	0,125
Données biologiques				
Créatininémie (µmol/L)	103,2	89,60	117,90	0,022
Hémoglobine (g/dL)	13,7	13,20	13,53	0,293
LDL cholestérol (g/L)	0,93	1,02	0,83	0,001
HDL cholestérol (g/L)	0,48	0,52	0,45	0,016
CRP (mg/L)	11,90	13,20	10,60	0,576

Tableau 2: caractéristiques des deux populations étudiées.



Les deux populations sont majoritairement composées d'hommes, sans toutefois qu'il n'y ait de différence entre les deux groupes. Les patients étaient plus âgés dans le groupe ayant eu des antécédents cardiovasculaires, avec un âge moyen de 66 ans contre 63,3 ans dans l'autre groupe ($p=0,042$).

Parmi les antécédents et les différentes comorbidités, on ne retrouvait pas de différence significative en termes de BPCO, de cancer, d'insuffisance cardiaque et de fibrillation atriale. En revanche, il y avait plus de patients atteints d'insuffisance rénale chronique dans la population ayant des antécédents cardiovasculaires (10,6% versus 2,9%, $p=0,028$).

En ce qui concerne les facteurs de risques cardiovasculaires, les patients avec antécédents cardiovasculaires étaient plus souvent hypertendus (79,2% versus 50,7%, $p<0,001$) et dyslipidémiques (88,8% versus 68,4%, $p<0,001$). Il n'y avait, en revanche, pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes lorsqu'on s'intéresse à la présence d'un diabète et au tabagisme. Ce dernier représentait le facteur de risque le plus présent puisqu'il concernait 90% des sujets.

Lorsqu'on s'intéresse plus précisément à la population des patients ayant des antécédents cardiovasculaires, celle-ci est composée majoritairement de patients ayant des antécédents de coronaropathie (85,6%). L'atteinte du territoire cérébro-vasculaire représentait 28 % des antécédents cardiovasculaires, que l'on peut décomposer en 20% d'AVC et 11,2% d'AIT.

Enfin, sur les 125 sujets composant ce groupe, 108 patients (86,4%) avaient une atteinte de deux territoires vasculaires et 17 patients soit 13,6% avaient une atteinte des trois territoires.

Les différents paramètres en rapport avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ne différaient pas entre les deux groupes. Que ce soit sur le plan hémodynamique, représenté ici par la mesure de l'IPS, ou sur le plan fonctionnel avec le périmètre de marche, les valeurs moyennes étaient plus basses dans le groupe aux antécédents cardiovasculaires, sans pour autant qu'il n'y ait de différence statistiquement significative par rapport à l'autre groupe.

Les données biologiques lors de l'hospitalisation initiale étaient similaires entre les deux groupes pour des paramètres comme l'hémoglobine et la CRP. Les valeurs de créatininémies étaient plus élevées dans le groupe ayant des antécédents cardiovasculaires (117,9 $\mu\text{mol/L}$ versus 83,6 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,022$), ce qui corrobore la part plus importante de patients insuffisants rénaux chroniques dans cette population. On retrouve également chez ces patients, des taux de LDLc significativement plus bas (0,83 g/L versus 1,02 g/L, $p=0,001$) alors que paradoxalement, les taux de HDLc ne sont pas significativement plus haut (0,45 g/L versus 0,52 g/L, $p=0,016$) que dans l'autre groupe.



III.2. Critères de jugement

Le critère principal de jugement de l'étude, qui était un critère composite alliant les décès d'origines cardiovasculaires, les infarctus du myocarde non fatals et les accidents vasculaires cérébraux non fatals, a été observé chez 13 patients (10,4%) du groupe ayant des antécédents cardiovasculaires contre 1 patient (0,7%) du groupe sans antécédent cardiovasculaires ($p < 0,001$), à un an de suivi (tableau 3).

	Cohorte n=261	Claudicants sans antécédent cardiovasculaire n=136	Claudicants avec antécédents cardiovasculaires n=125	p value
Critère composite: décès cardio-vasculaires, IDM, AVC	14 (5,4%)	1 (0,7%)	13 (10,4%)	$p < 0,001$
Décès cardio-vasculaires	6 (2,3%)	1 (0,7%)	5 (4%)	$P = 0,024$
Syndrome coronarien aiguë	6 (2,3%)	0	6 (4,8%)	$p = 0,014$
AVC ischémique	3 (1,1%)	0	3 (2,4%)	$p = 0,108$
Décès toutes causes	21 (8%)	7 (5,1%)	14 (11,2%)	$p = 0,068$
Amputations	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0	
Amputations majeures	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0	
Amputations mineures	0	0	0	

Tableau 3: évènements cardiovasculaires, décès et amputations intervenus à un an de suivi dans les deux populations.

L'analyse multivariée (tableau 5) de ce critère composite, montre après ajustements, un risque d'évènements cardiovasculaires majeurs fortement associés à la présence d'antécédents d'atteintes dans les autres territoires vasculaires que sont les territoires coronariens et cérébro-vasculaires.

	Modèle 1.	Modèle 2.	Modèle 3
Antécédents cardiovasculaires	OR: 16,2; $p = 0,009$; IC 95% [2,030-129,618]	OR: 26,7; $p = 0,0059$; IC 95% [2,569-274,650]	OR: 116; $p = 0,0025$; IC 95% [5,334-2523]

Modèle 1 : analyse multivariée ajustée à l'âge et au sexe. Modèle 2 : Modèle 1 + facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie) et comorbidités (BPCO, insuffisance cardiaque, fibrillation atriale, cancer, insuffisance rénale chronique). Modèle 3 : Modèle 2 + traitements médicamenteux à la sortie d'hôpital.

Tableau 4: analyse multivariée des évènements cardiovasculaires (décès cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals)



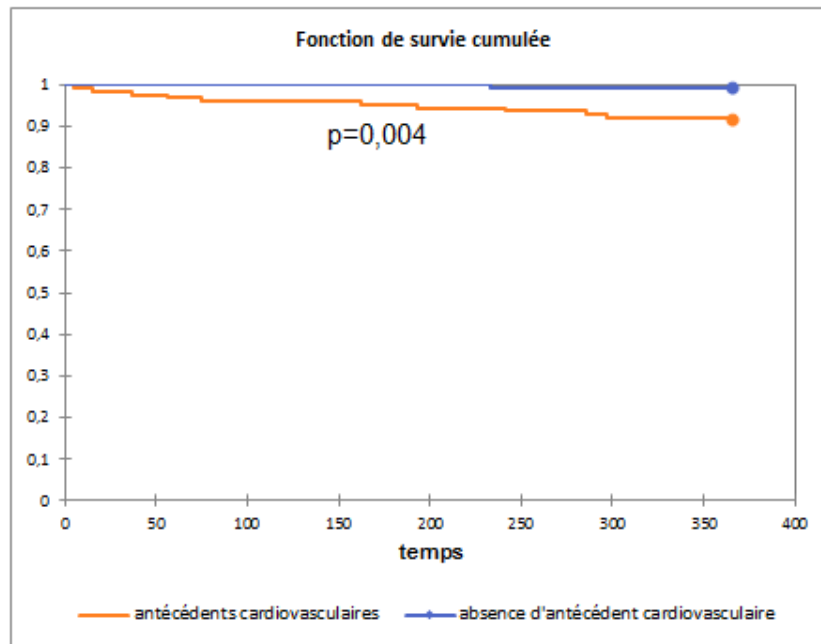


Figure 3: courbe de survie des évènements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaires, IDM non fatals et AVC non fatals) à 12 mois.

Le pronostic local, représenté par les amputations, ne semble pas différer en fonction des antécédents cardiovasculaires, puisqu'à un an, seulement une amputation est intervenue dans le groupe de sujets sans antécédent cardiovasculaire contre aucune dans l'autre groupe.

La mortalité toutes causes, quant à elle, est plus importante chez les patients polyvasculaires (11,2% versus 5,1%) sans que cette différence ne soit significative ($p=0,117$).

L'analyse multivariée des décès toutes causes (tableau 5) ne retrouve pas d'association significative avec la présence d'antécédents cardiovasculaires.

	Modèle 1.	Modèle 2.	Modèle 3
Antécédents cardiovasculaires	OR: 2,34; $p=0,076$; IC 95% [0,914-6,013]	OR:1,98; $p=0,189$; IC 95% [0,715-5,479]	OR:2,314; $p=0,136$; IC 95% [0,768-6,967]

Modèle 1 : ajustement à l'âge et au sexe. Modèle 2 : Modèle 1 + comorbidités (insuffisance rénale chronique, BPCO, cancer, insuffisance cardiaque et fibrillation atriale). Modèle 3 :Modèle 2 + facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, dyslipidémie, diabète, tabagisme)

Tableau 5 :analyse multivariée des décès toutes causes

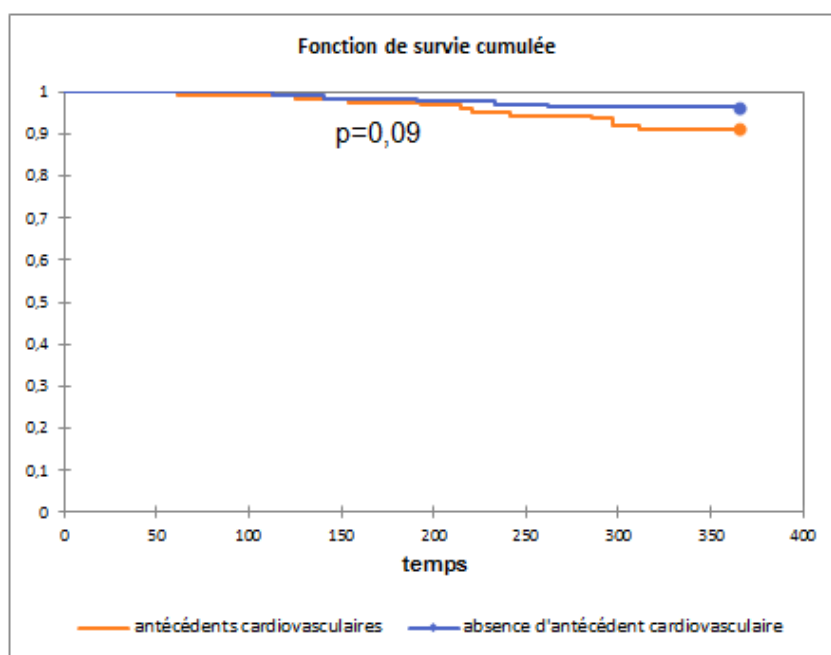


Figure 4: courbe de survie de la mortalité toutes causes à 12 mois.

En terme de traitements médicamenteux, à la sortie de l'hospitalisation initiale ayant conduit à l'inclusion dans l'étude, quelques différences étaient notables (figure 5). Ceci concernait en particulier certains traitements fondamentaux et recommandés dans la prise en charge de l'AOMI et du risque cardiovasculaire qui l'accompagne.

La prescription d'antiagrégant plaquettaire était similaire dans les deux groupes, avec des taux avoisinant 85% des patients. Les statines, au contraire, étaient plus souvent prescrites chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires (87,2% versus 72,1%, $p=0,006$). Cette différence était encore plus importante pour les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA 2), puisque 87,2% des patients du groupe aux antécédents cardiovasculaires en bénéficiaient contre seulement 39,7% des patients du groupe sans antécédent cardiovasculaire ($p<0,001$).

Les bêta-bloquants sont également plus utilisés dans le groupe ayant des antécédents cardiovasculaires, quasiment 3 fois plus que dans l'autre groupe (64% versus 19,1%, $p<0,001$).

Les prescriptions d'anticoagulants oraux (AVK) et de traitement dédiés au diabète ne différaient en revanche pas entre les deux populations de patients claudicants.

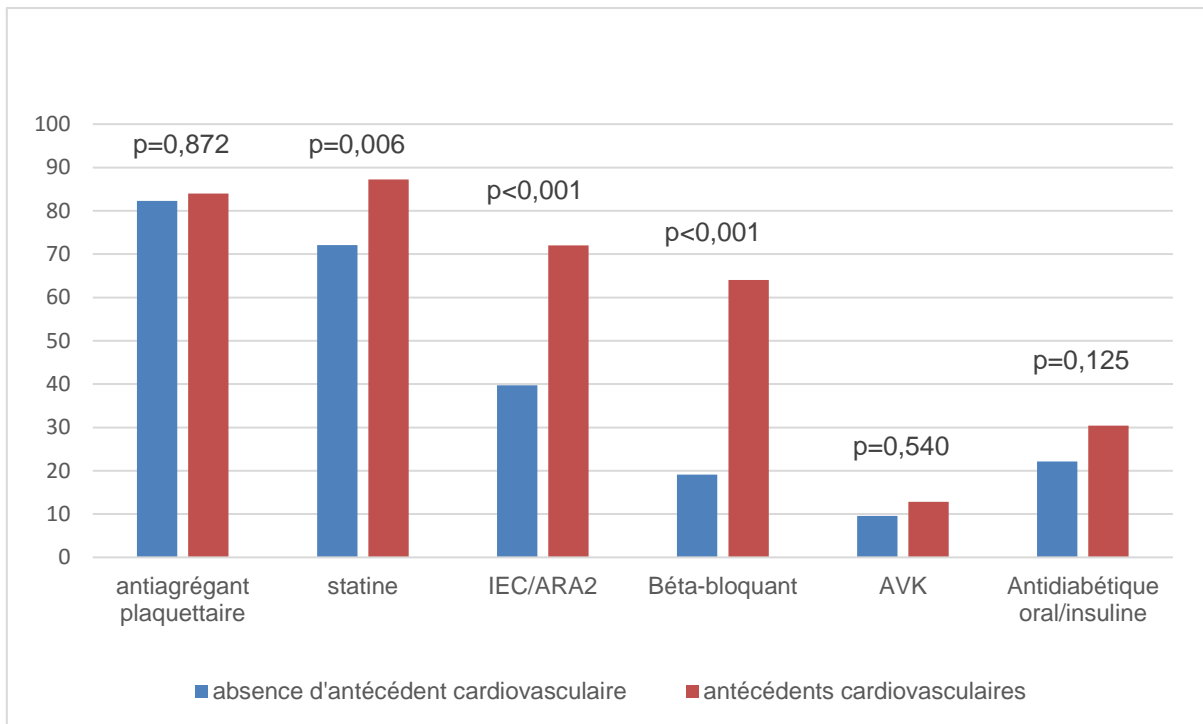


Figure 5: traitements médicamenteux à la sortie d'hospitalisation



IV. Discussion

Dans notre étude, sur la totalité de notre cohorte de patients atteints d'AOMI au stade d'ischémie d'effort, le taux d'évènements cardiovasculaires majeurs à 1 an (décès cardiovasculaires, IDM et AVC non fatals) s'élevait à 5,4%.

Steg et al ont montré lors de l'analyse du suivi à un an de la population de patients atteints d'AOMI de la cohorte mondiale REACH, un taux d'évènements cardiovasculaires majeurs similaire à 5,35% [29]. Les critères d'inclusions de l'AOMI dans ce registre sous entendaient une population d'artériopathes composée majoritairement de claudicants [30].

La différence entre la population de REACH, composée de patients ambulatoires, et celle de notre cohorte, composée de patients hospitalisés que l'on pourrait considérer comme ayant une pathologie athéromateuse plus évoluée voire plus grave, fait que l'on devrait s'attendre à un taux plus élevé d'évènements dans notre étude que dans REACH. Les résultats de l'étude de Steg et al, incluaient des données mondiales, issues notamment de régions du monde (Amérique Latine, Europe de l'Est, Moyen-Orient) où les taux d'évènements sont plus élevés qu'en Europe et que dans notre population, ce qui pourrait expliquer que ces deux valeurs soient proches.

L'analyse du bras Français de REACH par Sabouret et al [31] permet une comparaison plus appropriée avec notre étude. Le taux d'évènements cardiovasculaires majeurs à 1 an chez les 879 patients français de REACH ayant une AOMI était de 3,8%. Ces chiffres plus faibles par rapport à notre étude pourraient donc être en rapport avec le caractère hospitalier de notre cohorte.

Peu d'études ont comparé l'influence du caractère polyvasculaire spécifiquement chez les patients claudicants. Notre étude montre clairement une influence négative de ce dernier en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs avec des odds ratio importants. Le taux d'évènements, par ailleurs, était de 10,4% à un an pour cette population dans notre étude.

Deux études ont comparé l'influence de l'atteinte coronarienne chez les patients atteints d'AOMI. Au sein de la cohorte Allemande de REACH, Zeymer et al [8] n'ont pas montré de différence en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints d'AOMI en fonction de la présence ou non d'une coronaropathie. Plus récemment Chen et al [32] ont comparé l'influence d'une atteinte coronarienne chez des patients atteints d'AOMI en Californie. Il s'agissait d'une étude rétrospective, basée sur un registre collectant des données issues de patients ayant bénéficiés d'une artériographie ou d'une revascularisation endovasculaire, dans une structure hospitalière. Au sein d'une population de 382 patients claudicants, l'atteinte coronarienne n'influençait pas le pronostic en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs (OR=1,40 ; p=0,89 ; IC95% [0,61-1,79]).

L'analyse en sous-groupe de l'étude Euclid [33] ne montre pas de corrélation non plus entre les évènements cardiovasculaires majeurs et le nombre de lits vasculaires atteints dans une population de patients artériopathes dont les trois quarts étaient claudicants (atteinte de 2 lits vasculaires : OR=0,96 ; IC 95% [0,81-1,12] ; atteinte de 3 lits vasculaires :OR=1,03 ;IC95% [0,81-1,31]).

D'autres études vont dans le sens de la nôtre. Dans celle de Steg et al [29], soit l'analyse mondiale de la cohorte REACH à un an, le taux d'évènements cardiovasculaires majeurs croit avec le nombre de localisations. Celui-ci est de 3,06% chez les patients atteints seulement d'AOMI, pour croître avec le nombre de lits vasculaires atteints, passant de 5,54%

pour les patients ayant une AOMI et une coronaropathie jusqu'à 9,21% pour ceux ayant une atteinte des 3 lits vasculaires.

Suárez et al ont montré, à partir de la cohorte Européenne de REACH, que le caractère polyvasculaire influait négativement les événements cardiovasculaires majeurs avec un odds ratio à 1,63 ($p < 0,0001$; IC95% [1,44-1,83]).

Plus récemment, Sigvant et al [34], à partir d'une cohorte rétrospective issue d'un registre national suédois, mettaient en évidence une association entre le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et la présence d'antécédents dans les territoires coronariens et cérébro-vasculaires, dans une population de patients atteints d'AOMI, tout stade confondu. A un an, par rapport aux sujets ayant une AOMI seule, le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs était de 1,42 (IC95% [1,37-1,47], $p < 0,001$) chez les patients ayant une AOMI et des antécédents coronariens, de 1,87 (IC95% [1,78-1,95], $p < 0,001$) chez les patients ayant une AOMI et des antécédents cérébro-vasculaires et de 2,01 (IC95% [1,91-2,92], $p < 0,001$) chez les patients ayant une atteinte des trois territoires vasculaires.

La mortalité toute cause dans notre étude était élevée, avec un taux à 8% à un an. Celle-ci était plus élevée dans le groupe de patients polyvasculaires sans différence statistiquement significative. La majorité des décès, soit 42,9%, était secondaire à une pathologie néoplasique. Les décès cardiovasculaires représentaient 28,6% des décès.

Sabouret et al [31], dans la cohorte française de REACH, avaient à un an, un taux de décès, toutes causes à 4% dont une majorité était d'origine cardiovasculaire soit environ 70%.

Le plus fort taux de décès dans notre cohorte est probablement lié à la plus grande fragilité des patients qui la composent, en atteste la proportion de patients insuffisants rénaux chroniques (6,5%), BPCO (16,9%) ou encore atteints de cancer (16,5%). Cette importante part de patients aux antécédents néoplasiques explique que la mortalité par cancer soit importante dans notre cohorte, notamment les cancers induits par le tabac, puisque quasiment 90% des patients de la cohorte sont fumeurs ou anciens fumeurs.

Peu d'études ont comparé l'influence de l'atteinte des autres territoires vasculaires spécifiquement chez les patients atteints d'AOMI sur la mortalité toutes causes confondues.

Chen et al [32] ne montraient pas non plus de différence en terme de mortalité toutes causes confondues dans la population de patients claudicants en fonction de la présence ou non d'une coronaropathie avec un odds ratio à 1,32 ($p = 0,41$; IC95% [0,68-2,55]).

Lorsqu'on s'intéresse au pronostic local de l'artériopathie, seulement une amputation est intervenue au cours du suivi sur l'ensemble de notre cohorte, chez un patient indemne d'antécédent cardiovasculaire. Il s'agissait d'un patient âgé de 83 ans, symptomatique au dépend du membre inférieur droit dont les paramètres hémodynamiques étaient effondrés, avec un IPS à 0,3. Il a malheureusement subi une amputation majeure, transfémorale, environ 6 mois après la réalisation d'un pontage fémoro-poplité.

Le taux d'amputation à un an dans notre étude était de 0,4%. Ce faible taux a plusieurs explications. Tout d'abord, il s'agissait d'une population de patients claudicants, dont le pronostic local à court terme n'est pas péjoratif à l'inverse de l'ischémie critique chronique où

l'enjeu à bref délai est le sauvetage du membre. Cependant, compte tenu du fait que notre cohorte était composée de sujets claudicants hospitalisés, avec un tableau plus sévère et plus évolué, on aurait pu s'attendre à un taux d'évènements plus élevé. L'autre explication est le suivi de notre étude qui était de 1 an, durée probablement trop faible pour voir apparaître suffisamment d'évènements et une différence entre les deux groupes.

En 2007, Norgren et al dans le TASC II [4] estimait que 1 à 3 % des patients claudicants subiraient une amputation à 5 an. Sigvant et al [16] dans une méta-analyse trouvaient une évolution plus sévère avec des chiffres allant de 4 à 27%, avec une forte disparité, en fonction des durées de suivi et des populations étudiées. Fiotti et al [35], en 2003, dans une étude portant sur des sujets claudicants, trouvaient un taux d'amputation plus proche du notre, de 0,3% par an. De même, récemment, Baubeta et al [36], ont rapporté un taux annuel d'amputation de 0,4% chez des patients claudicants issus d'une cohorte suédoise. L'analyse à un an des données mondiales de REACH montrait un taux plus élevé, à 1,6%, mais sur les quasiment 65000 patients inclus dans le registre, 1,77% soit un peu plus de 1000 patients avaient des antécédents d'amputation, ce qui peut expliquer des chiffres supérieurs aux nôtres.

L'ACC/AHA en 2006 [37], le TASCII en 2007 [4] ou encore beaucoup plus récemment l'European Society of Cardiology [38], recommandent l'emploi de certaines thérapeutiques dans la prise en charge de l'AOMI, notamment les antiagrégants plaquettaires, les statines et les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Lorsqu'on analyse l'application de ces recommandations dans notre population, 83% des patients, à la sortie de l'hôpital, prenaient un traitement antiagrégant plaquettaire. Parmi les 44 patients sortant sans anti-plaquettaire, 17 soit 38,6% prenaient un traitement anticoagulant oral par AVK, majoritairement pour une fibrillation atriale. Au final, tout de même 1 patient sur 10 sortait sans traitement antithrombotique, ce qui est encore bien perfectible. Le constat est plus flagrant lorsqu'on s'intéresse aux statines et aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone puisque, respectivement, 20% et 65% des patients sortaient sans ces thérapeutiques.

Bhatt et al [39] retrouvaient des chiffres similaires, dans les caractéristiques de la cohorte mondiale de REACH atteinte d'AOMI, en ce qui concerne la prise d'antiagrégant plaquettaire. En revanche, le pourcentage de patients sous statine était inférieur au nôtre (64,2% versus 79,3%) et inversement le taux de patients prenant un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone était bien supérieur au nôtre (70,4% versus 55,2%).

Dans l'étude Euclid, 73% des patients prenaient une statine et 65,7% un IEC ou un ARA2.

Globalement, par rapport aux données de la littérature, la prescription de bloqueurs du système rénine-angiotensine apparaît donc mauvaise dans notre population.

Lorsqu'on compare l'influence des antécédents d'atteintes des territoires coronariens et cérébro-vasculaires sur le traitement médicamenteux dans notre étude, celle-ci est nette.

Les sujets du groupe ayant des antécédents cardiovasculaires sont significativement plus souvent sous bêta-bloquants (64% versus 19,1 %, $p < 0,001$) ce qui apparaît logique au vue des 85,6% de patients coronariens composant ce groupe, chez qui les bêta-bloquants font partis des traitements fondamentaux.



Les sujets du groupe indemnes d'antécédents cardiovasculaires étaient significativement moins traités par statines et par bloqueurs du système rénine-angiotensine aldostérone que les sujets polyvasculaires.

Nos résultats vont dans le sens des principaux travaux à ce sujet dans la littérature. Bongard et al [40] montraient que les patients atteints d'AOMI bénéficiaient moins souvent des thérapeutiques de prévention secondaire à l'inverse des patients ayant eu un infarctus du myocarde. L'analyse des données du registre REACH fait le même constat. Suárez et al [41], sur le bras Européen de REACH, constataient que les patients polyvasculaires étaient plus intensivement traités que ceux n'ayant qu'une localisation et que parmi ces derniers ceux atteints d'AOMI étaient les moins intensivement traités, à l'inverse des patients coronariens. Zeymer et al [8], à partir des sujets allemands de REACH, montraient que les patients ayant une AOMI et une coronaropathie étaient plus souvent sous traitements antithrombotiques, statine, bêta-bloquants et sous bloqueurs du système rénine-angiotensine que les patients ayant une AOMI seule. Plus récemment, Chen et al [32], dans un groupe de patients similaire au nôtre puisque composé de sujets claudicants, mettaient également en évidence que les patients claudicants coronariens étaient significativement plus sous aspirine, statines, IEC ou ARA2 ainsi que sous bêta-bloquants par rapport aux claudicants non coronariens. En 2017, Sigvant et al [34] faisaient également le même constat à partir d'un registre national suédois, où les patients ayant une AOMI seule recevaient moins les thérapeutiques de prévention secondaire. A l'opposé, ceux ayant une AOMI et des antécédents coronariens étaient les plus intensivement traités.

Cette différence de prescription de statines entre les groupes, explique par ailleurs dans notre étude que le LDLc soit significativement mieux contrôlé dans le groupe de sujets ayant des antécédents cardiovasculaires, dans des taux plus proches des objectifs thérapeutiques recommandés.

Les limites de notre étude sont de plusieurs ordres. Tout d'abord la taille modeste de l'effectif. L'utilisation d'un cohorte de plus grande ampleur en incluant des données multicentriques pourrait permettre de confirmer l'association chez les patients claudicants entre l'atteinte des autres territoires vasculaires et les événements cardiovasculaires majeurs guidant le pronostic général de ces patients.

Ensuite, la durée du suivi semble trop courte pour appréhender le pronostic local avec la survenue d'une amputation. Une durée de suivi plus longue serait certainement plus adaptée en utilisant ce critère. Enfin, pour une évaluation à un an, faudrait-il utiliser dans le suivi des critères autres tels que l'apparition d'un tableau d'ischémie critique ou l'apparition de troubles trophiques pour pouvoir mieux évaluer le pronostic local ?

Conclusion

La base de données COPART II constitue une base de travail tout à fait intéressante pour appréhender l'évolution naturelle de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade d'ischémie d'effort.

Au regard de nos résultats, il apparaît que dans cette population, la présence d'antécédents d'atteintes coronariennes et/ou cérébro-vasculaires constitue un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic cardiovasculaire, représenté par les décès d'origines cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et les AVC non fatals.

En revanche, le pronostic général ne semble pas influencé par la présence d'antécédents d'atteinte de ces deux territoires vasculaires. Une des causes majeures de décès chez ces patients reste l'origine néoplasique.

Les évènements locaux que sont les amputations ne paraissent pas non plus liés à la présence d'antécédents cardiovasculaires, cependant il s'agit d'évènements rares dans cette population et ce d'autant plus dans un délai d'un an.

Enfin, notre travail confirme la nécessité d'améliorer et d'intensifier la prise en charge thérapeutique en prévention secondaire chez les patients pris en charge pour une AOMI, qui bénéficient moins souvent de ces thérapeutiques par rapport aux patients atteints de pathologies coronariennes ou vasculaires cérébrales.



Références bibliographiques

- [1] A. Bura-Rivière, « Chapitre 23.1 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs : Définition et épidémiologie », in *Maladies Artérielles*, S. française de médecine vasculaire Collège des enseignants de médecine vasculaire Collège français de pathologie vasculaire, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2016, p. 227-230.
- [2] F. G. R. Fowkes *et al.*, « Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis », *Lancet*, vol. 382, n° 9901, p. 1329-1340, oct. 2013.
- [3] G. Mahé et P. Lacroix, « Chapitre 23.2 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs : ischémie d'effort: Diagnostic, explorations, traitements », in *Maladies Artérielles*, S. française de médecine vasculaire Collège des enseignants de médecine vasculaire Collège français de pathologie vasculaire, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2016, p. 231-241.
- [4] L. Norgren *et al.*, « Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) », *J. Vasc. Surg.*, vol. 45 Suppl S, p. S5-67, janv. 2007.
- [5] « REACH: An international prospective registry of patients at risk for atherothrombotic events. Global results of 3 years », *ResearchGate*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/289197410_REACH_An_international_prospective_registry_of_patients_at_risk_for_atherothrombotic_events_Global_results_of_3_years. [Consulté le: 30-juin-2017].
- [6] P. P. Cacoub *et al.*, « Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry », *Atherosclerosis*, vol. 204, n° 2, p. e86-e92, juin 2009.
- [7] A. Gallino *et al.*, « Non-coronary atherosclerosis », *Eur. Heart J.*, vol. 35, n° 17, p. 1112-1119, mai 2014.
- [8] U. Zeymer *et al.*, « Risk factor profile, management and prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without coronary artery disease: results of the prospective German REACH registry cohort », *Clin Res Cardiol*, vol. 98, n° 4, p. 249-256, avr. 2009.
- [9] W. R. Hiatt, E. J. Armstrong, C. J. Larson, et E. P. Brass, « Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease », *Circ. Res.*, vol. 116, n° 9, p. 1527-1539, avr. 2015.
- [10] M. M. McDermott, « LOWER EXTREMITY MANIFESTATIONS OF PERIPHERAL ARTERY DISEASE: THE PATHOPHYSIOLOGIC AND FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF LEG ISCHEMIA », *Circ Res*, vol. 116, n° 9, p. 1540-1550, avr. 2015.
- [11] M. M. McDermott *et al.*, « Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment », *JAMA*, vol. 286, n° 13, p. 1599-1606, oct. 2001.
- [12] V. Aboyans *et al.*, « Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association », *Circulation*, vol. 126, n° 24, p. 2890-2909, déc. 2012.
- [13] M. H. Criqui et V. Aboyans, « Epidemiology of peripheral artery disease », *Circ. Res.*, vol. 116, n° 9, p. 1509-1526, avr. 2015.
- [14] Ankle Brachial Index Collaboration *et al.*, « Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 300, n° 2, p. 197-208, juill. 2008.



- [15] « Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs - Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/fr/prise-en-charge-de-l-artériopathie-chronique-oblitérante-athéroscléreuse-des-membres-inférieurs-indications-médicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reéducation. [Consulté le: 14-juill-2017].
- [16] B. Sigvant, F. Lundin, et E. Wahlberg, « The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease », *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, vol. 51, n° 3, p. 395-403, mars 2016.
- [17] M. P. Bonaca et M. A. Creager, « Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease », *Circ. Res.*, vol. 116, n° 9, p. 1579-1598, avr. 2015.
- [18] Antithrombotic Trialists' Collaboration, « Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients », *BMJ*, vol. 324, n° 7329, p. 71-86, janv. 2002.
- [19] CAPRIE Steering Committee, « A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee », *Lancet*, vol. 348, n° 9038, p. 1329-1339, nov. 1996.
- [20] European Stroke Organisation *et al.*, « ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) », *Eur. Heart J.*, vol. 32, n° 22, p. 2851-2906, nov. 2011.
- [21] Heart Protection Study Collaborative Group, « MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 360, n° 9326, p. 7-22, juill. 2002.
- [22] J. Blacher *et al.*, « Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 62, n° 3, p. 132-138, juin 2013.
- [23] Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators *et al.*, « Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients », *N. Engl. J. Med.*, vol. 342, n° 3, p. 145-153, 20 2000.
- [24] ONTARGET Investigators *et al.*, « Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 15, p. 1547-1559, avr. 2008.
- [25] S. C. V. Paravastu, D. A. Mendonca, et A. Da Silva, « Beta blockers for peripheral arterial disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 9, p. CD005508, sept. 2013.
- [26] S. C. V. Paravastu, D. Mendonca, et A. Da Silva, « Beta blockers for peripheral arterial disease », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 4, p. CD005508, oct. 2008.
- [27] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group *et al.*, « Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 24, p. 2545-2559, juin 2008.
- [28] T. P. Murphy *et al.*, « Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study », *Circulation*, vol. 125, n° 1, p. 130-139, janv. 2012.
- [29] P. G. Steg *et al.*, « One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis », *JAMA*, vol. 297, n° 11, p. 1197-1206, mars 2007.

- [30] E. M. Ohman *et al.*, « The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design », *Am. Heart J.*, vol. 151, n° 4, p. 786.e1-10, avr. 2006.
- [31] P. Sabouret *et al.*, « REACH: International prospective observational registry in patients at risk of atherothrombotic events Results for the French arm at baseline and one year », *Archives of Cardiovascular Diseases*, vol. 101, n° 2, p. 81-88, janv. 2008.
- [32] D. C. Chen, G. D. Singh, E. J. Armstrong, S. W. Waldo, J. R. Laird, et E. A. Amsterdam, « Long-Term Comparative Outcomes of Patients With Peripheral Artery Disease With and Without Concomitant Coronary Artery Disease », *Am. J. Cardiol.*, vol. 119, n° 8, p. 1146-1152, avr. 2017.
- [33] « Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease — NEJM ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611688#t=article>. [Consulté le: 29-août-2017].
- [34] B. Sigvant *et al.*, « Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study », *J. Vasc. Surg.*, vol. 66, n° 2, p. 507-514.e1, août 2017.
- [35] N. Fiotti, N. Altamura, C. Cappelli, M. Schillan, G. Guarnieri, et C. Giansante, « Long term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents », *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 26, n° 4, p. 374-380, oct. 2003.
- [36] E. Baubeta Fridh *et al.*, « Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study », *Eur J Vasc Endovasc Surg*, vol. 54, n° 4, p. 480-486, oct. 2017.
- [37] A. T. Hirsch *et al.*, « ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation », *Circulation*, vol. 113, n° 11, p. e463-654, mars 2006.
- [38] V. Aboyans *et al.*, « 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) », *Eur Heart J.*
- [39] D. L. Bhatt *et al.*, « International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis », *JAMA*, vol. 295, n° 2, p. 180-189, janv. 2006.
- [40] V. Bongard *et al.*, « Comparison of cardiovascular risk factors and drug use in 14,544 French patients with a history of myocardial infarction, ischaemic stroke and/or peripheral arterial disease », *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 11, n° 5, p. 394-402, oct. 2004.

[41] C. Suárez *et al.*, « Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry », *Vasc Med*, vol. 15, n° 4, p. 259-265, août 2010.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Influence pronostic des antécédents cardiovasculaires chez les patients pris en charge pour une claudication intermittente des membres inférieurs.

Objectif: Evaluer l'influence des antécédents cardiovasculaires dans une population de patients claudicants.

Méthodes: Notre étude se base sur les données des patients inclus à Limoges dans le registre COPART II, base de données observationnelle, prospective et multicentrique. Les sujets ont été séparés en 2 groupes, en fonction de la présence ou non d'antécédents cardiovasculaires (coronariens et/ou cérébro-vasculaires). Le critère primaire était un critère composite alliant les décès d'origines cardiovasculaires, les IDM non fatals et les AVC non fatals. Les décès toutes causes confondues, les amputations et l'utilisation des thérapeutiques recommandées étaient des critères secondaires. Le suivi était d'un an.

Résultats: 261 patients claudicants ont été inclus entre 2004 et 2016 à Limoges. 125 avaient des antécédents cardiovasculaires et 136 en étaient indemnes. Le critère primaire est intervenu significativement plus souvent dans le groupe ayant des antécédents cardiovasculaires (10,4% versus 0,7%, $p=0,0004$) avec une forte association confirmée lors de l'analyse multivariée. Il n'a pas été démontré de différence concernant les amputations avec seulement 1 amputation observée à 1 an. La mortalité toutes causes n'était pas différente entre les 2 populations (OR=2,31; $p=0,136$; IC95% [0,768-6,967]). Les patients ayant une AOMI pour seule atteinte étaient significativement moins traités par statines (72,1% vs 87,2%, $p=0,006$) et par bloqueurs du système rénine-angiotensine (39,7% vs 72%, $p<0,001$)

Conclusion: La présence d'une atteinte des autres territoires vasculaires est un facteur de risque majeur et indépendant de mauvais pronostic cardiovasculaire à court terme.

Mots-clés : claudicant, antécédents cardiovasculaires, pronostic

Prognosis influence of previous cardiovascular disease in patients with intermittent claudication.

Objective: Assess the influence of previous disease in the other vascular territories in a population with intermittent claudication.

Methods: We used data from patients of Limoges included in the COPART registry which is an observational, prospective and multicenter registry. We divided patients into two groups, with or without previous coronary or cerebrovascular disease. The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke. The secondary endpoints was death from any cause, amputations and the use of guidelines-directed therapies. The follow-up was one year.

Results: We enrolled 261 patients from 2004 to 2016. 125 had a history of disease in other vascular beds and 136 was free of them. The primary endpoint occurred in 13 patients (10,4%) in the group with previous cardiovascular history and only one in the other group (0,7%) ($p=0,0004$) with a strong association confirmed with a multivariable analysis. Only one amputations occurred during the follow-up. Mortality from any cause was not different between the 2 groups (OR=2,31; $p=0,136$; IC95% [0,768-6,967]). Patients with peripheral artery disease only received secondary prevention medication less frequently than polyvascular patients. It was particularly marked for statins (72,1% vs 87,2%, $p=0,006$) and renin-angiotensin system inhibitors (39,7% vs 72%, $p<0,001$).

Conclusions: Past medical history of disease in coronary and cerebrovascular territories is a strong and independent risk factor of major cardiovascular events at short term.

Keywords : intermittent claudication, cardiovascular disease, prognosis

