



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine



Centre hospitalier  
universitaire vaudois

Mémoire de Maîtrise en médecine No. 1335

# Mise en place d'un registre de patients artériopathes (REPARMI)

## **Etudiant**

Filippo Borner

## **Tuteur**

Prof Lucia Mazzolai  
Service de angiologie, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr Adriano Alatri  
Service de angiologie, CHUV

## **Expert**

Prof Salah Dine Qanadli  
Dpt de radiologie médicale, CHUV

Lausanne, 15.01.2015

## Abstract

### Titre :

*Creation of a registry for arteriopathic patients (REPARMI)*

### Contexte:

L'artériopathie périphérique des membres inférieurs (APMI) est une pathologie chronique qui touche les artères des membres inférieurs. Elle est caractérisée par un rétrécissement progressif de la lumière de l'artère, lié le plus souvent à l'athérosclérose. De multiples facteurs de risque cardiovasculaires participent à l'apparition et à l'évolution de l'APMI. Comme il s'agit des mêmes facteurs de risque que pour beaucoup d'autres maladies cardiovasculaires, l'APMI peut être considérée comme un marqueur du risque cardiovasculaire. Pour cette raison, en plus d'une baisse de la qualité de vie, les patients souffrant d'APMI ont un risque accru d'accidents cardiovasculaires.

Bien que l'APMI soit une pathologie en pleine expansion (prévalence de 20% dans la population générale âgée de plus de 55 ans et de 30% chez les plus de 70 ans), la plupart des données disponibles ont été extrapolées à partir d'études sur d'autres populations à risque cardiovasculaire (patients avec ischémie cérébrale, infarctus, diabète, etc.).

### Objectifs:

Le registre REPARMI naît suite à l'exigence d'étudier une pathologie qui sera de plus en plus fréquente dans le monde, mais dont l'histoire naturelle reste peu connue. Etudier l'épidémiologie, les facteurs de risque, la prise en charge de l'APMI ainsi que le devenir des patients par le biais d'un registre prospectif avec un suivi au long cours. De cette façon, le registre permettra de:

- Evaluer l'histoire naturelle des patients avec APMI.
- Identifier les facteurs de risque individuels de l'APMI et les différentes modalités de prise en charge médicale.
- Evaluer l'influence que l'APMI a sur la qualité de vie des patients et l'impact de l'APMI en termes de santé publique dans la population.

### Méthodes:

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle avec inclusion non sélectionnée et consécutive des patients avec APMI. Tous les patients avec une APMI confirmée, qui satisfont les critères d'inclusion et qui n'ont pas de critères d'exclusion, peuvent entrer dans l'étude. Pour chaque patient, des informations épidémiologiques et cliniques de base sont recueillies et différentes analyses biologiques seront effectuées. Pendant les 5 ans du suivi tous les patients vont être soumis à des questionnaires et à des contrôles angiologiques périodiques.

Puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle, la prise en charge des patients recrutés ne sera pas modifiée par rapport à la norme.

### Résultats attendus:

Mieux comprendre l'histoire naturelle de cette maladie et déterminer quels examens et quels éléments anamnestiques sont vraiment utiles pour améliorer la prise en charge. Trouver des marqueurs dans le sang qui pourraient prédire un événement plutôt qu'un autre.

### Importance:

Cette étude permettra à l'avenir d'apprécier dès le début la sévérité de chaque cas et d'améliorer la prise en charge, en sachant que certaines co-morbidités, certains styles de vie, certaines valeurs dans le sang ou autre sont des facteurs de risque pour une mauvaise évolution de la maladie.

Mots-clés: APMI, Facteurs de risque, Manifestations, Prise en charge, REPARMI

## Table des matières:

<b>1. Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Epidémiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Facteurs de risque d'une APMI</b> .....	<b>6</b>
3.1. Tabac.....	6
3.2. Diabète .....	6
3.3. Hypertension Artérielle .....	7
3.4. Dyslipidémie .....	7
3.5. Obésité .....	7
3.6. Âge .....	7
3.7. Insuffisance rénale chronique .....	8
3.8. Race .....	8
3.9. Sexe .....	8
3.10. Hyperviscosité et hypercoagulabilité .....	8
3.11. Marqueurs de l'inflammation .....	8
<b>4. Tableaux cliniques</b> .....	<b>9</b>
4.1 Présentation clinique initiale.....	9
4.2 Evolution de la maladie et complications .....	10
4.2.1. La douleur au repos .....	10
4.2.2. Ulcère et gangrène.....	11
4.2.3. Ischémie critique (chronique) des MI.....	12
4.3 Ischémie aiguë des MI .....	14
<b>5. Moyens diagnostiques</b> .....	<b>15</b>
5.1. Rôle de l'anamnèse .....	15
5.2. Rôle de l'examen physique.....	15
5.3. Rôle du laboratoire .....	15
5.4. Doppler artériel continu, L'Index de pression Cheville-Bras (Ankle-Brachial Index, ABI).....	15
5.5. L'US duplex .....	16
5.6. Test d'effort au tapis roulant.....	17
5.7. Rôle de l'angiographie .....	17
5.8. Rôle du CT et de l'IRM .....	17
<b>6. Prise en charge de l'APMI</b> .....	<b>17</b>
6.1. Prise en charge conservatrice .....	17
6.1.1. Correction des FRCV .....	17
6.1.2. Exercice physique .....	18
6.1.3. Traitement pharmacologique.....	18
6.2 Revascularisation .....	19
6.2.1 Traitement endovasculaire.....	19
6.2.2 Traitement chirurgical.....	22
6.2.3 Traitement hybride.....	22
6.2.4 Quel traitement choisir.....	22
6.3 Surveillance .....	24
<b>7. Le registre REPARMI</b> .....	<b>26</b>
7.1 Justification (pourquoi un registre?).....	26
7.2 Objectifs du registre .....	26
7.3. Plan général.....	27
7.4. Sélection et recrutement des sujets .....	27
7.4.1. Critères d'inclusion .....	27

7.4.2. Critères d'exclusion.....	27
7.4.3. Recrutement des patients .....	27
<b>7.5 Méthodes d'investigation.....</b>	<b>28</b>
7.5.1. Visites angiologiques.....	28
7.5.2. Traitement conservateur.....	29
7.5.3. Traitement interventionnel.....	29
7.5.4. Evénements vasculaires majeurs.....	29
7.5.5. Biobanque .....	29
<b>7.6 Calendrier du registre.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Conclusions .....</b>	<b>30</b>

## 1. Introduction

L'artériopathie périphérique des membres inférieurs (APMI) est une pathologie chronique qui touche les artères des membres inférieurs et qui est caractérisée par un rétrécissement progressif qui amène à une sténose ou à une occlusion des vaisseaux. Différents mécanismes peuvent être à la base de l'APMI, le principal est l'athérosclérose. D'autres mécanismes physiopathologiques sont la thrombose in situ, la thromboembolie, les maladies dégénératives, les désordres dysplasiques et les inflammations vasculaires (vasculites) [1-3].

L'APMI représente la troisième cause de morbidité cardiovasculaire après la maladie coronarienne et l'accident cérébro-vasculaire [4, 5] et elle peut être considérée comme un marqueur du risque cardiovasculaire. D'un point de vue physiopathologique, cela s'explique par le fait que l'athérosclérose est une pathologie artérielle systémique et donc l'atteinte vasculaire des membres inférieurs peut être associée à celle d'autres territoires, principalement cardiaque et cérébral.

Dans les prochains paragraphes nous allons résumer les connaissances actuelles concernant l'épidémiologie, les facteurs de risque, les tableaux cliniques, les moyens diagnostiques et la prise en charge de l'APMI.

## 2. Epidémiologie

L'APMI est une pathologie en pleine expansion en raison du vieillissement de la population et du mode de vie [4]. En effet, la prévalence de l'APMI augmente avec l'âge mais également en présence d'un diabète ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires simultanément (voir le chapitre 3) [1-3].

En ce qui concerne l'âge, dans une récente étude de cohorte, prospective, multicentrique, qui a évalué 6880 patients non sélectionnés, âgés  $\geq 65$  ans, le 21% avaient une APMI [5]. A noter que plus de 50% d'entre eux étaient asymptomatiques au moment de la découverte de l'APMI [5]. Une autre étude épidémiologique américaine a montré que la prévalence de l'APMI est faible (0,9%) parmi les sujets ayant entre 40 et 49 ans mais augmente significativement avec l'âge, jusqu'à 14,5% chez les sujets âgés  $\geq 70$  ans [6].

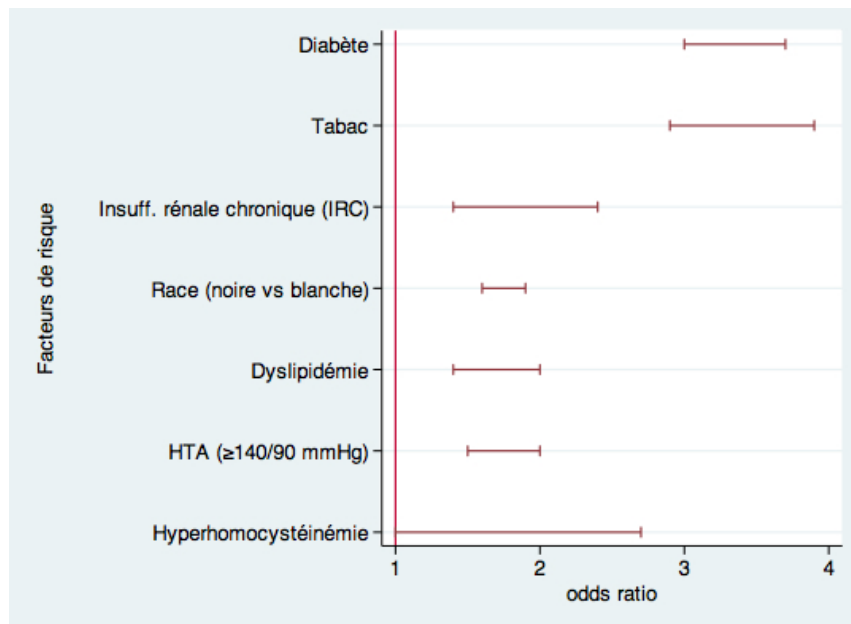
Enfin, Fowkes et al. ont évalué, dans une récente revue systématique, les estimations globales concernant la prévalence et les facteurs de risque de l'APMI [4]; pendant la décennie 2000-2010, la prévalence mondiale d'APMI a augmenté de 23,5% (soit de 164 à 202 millions) et cette augmentation concerne particulièrement les personnes âgées ( $>40\%$  chez les sujets  $>80$  ans) [4]. L'APMI demeure plus fréquente dans les Pays industrialisés (à haut revenu) par rapport aux Pays à faible-moyen revenu: 5.41% vs 2.89% et 18.83% vs 14.94% chez les patients âgés entre 45-49 ans et entre 85 et 89 ans, respectivement [4]. Cependant, il est important de souligner le fait que c'est dans les Pays à faible-moyen revenu, où on retrouve actuellement environ 140 millions de personnes avec APMI, qu'il y a eu l'augmentation la plus importante du nombre de cas pendant cette décennie, avec un +28,7% (vs +13,1% dans les Pays à haut revenu)[4].

Les patients artériopathes ont un risque significativement accru de maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire (3-6 fois plus élevé comparé à celle de la population générale) [5-7]. Par ailleurs, le taux de mortalité lié à un événement cardiovasculaire chez un patient atteint d'une APMI est plus grand que chez un patient avec une maladie coronarienne établie [5-7]. A noter que le risque de mortalité est presque équivalent en présence ou en absence de symptômes, mais il est considérablement plus élevé par rapport à la population sans APMI [5].

En l'absence de traitement l'évolution naturelle de l'APMI est inquiétante: 61,8% de mortalité à 10 ans pour les hommes, 33,3% pour les femmes [1]. Parmi ces décès, environ 55% sont dus à une coronaropathie, 10% à une maladie cérébrovasculaire, 10% à d'autres causes vasculaires et le 25% restant à des causes non-vasculaires [1].

### 3. Facteurs de risque d'une APMI

Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) [4] participent à l'apparition et à l'évolution de l'APMI. Il s'agit des mêmes facteurs de risque de la maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire (figure 1).



*Fig. 1* : Influence des différents facteurs de risque sur la survenue de l'APMI, exprimée en Odds-Ratio. (Source des données utilisées:[2])

#### 3.1. Tabac

Il existe une association extrêmement forte entre APMI et tabac: il s'agit du facteur de risque le plus fortement associé à l'APMI, avec un *odds Ratio* (OR) entre 2.9 et 3.9 [2]. Le diagnostic d'APMI est posé en moyenne 10 ans plus tôt chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et la consommation de tabac est presque toujours présente à l'anamnèse personnelle des patients souffrant de Claudication Intermittente. Il s'agit d'un risque dose-dépendant: les UPA (Unités-Paquet-Année) sont associées à la sévérité de la maladie, au risque d'amputation et à la mortalité [2].

Une méta-analyse récente a souligné une fois de plus la puissance de cette association, encore supérieure à celle entre le tabac et la maladie coronarienne[8]. Chez les ex-fumeurs le risque diminue assez rapidement mais reste quand même élevé par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé (OR de 1.67, 95% CI 1.54 - 1.81)[8]. La fumée de cigarette pourrait aussi potentialiser l'effet de l'hyper-cholestérolémie, en augmentant ainsi le risque de survenue d'une APMI.

#### 3.2. Diabète

Le diabète peut être considéré le 2<sup>ème</sup> facteur le plus fortement associé à cette maladie après le tabac, avec un OR entre 3.0 et 3.7 [2]. Il y a également un redoublement de la prévalence de la claudication intermittente chez les diabétiques par rapport à la population générale du même âge [2, 9]. De plus, l'APMI chez les patients diabétiques est plus agressive et sévère que chez les non-diabétiques, avec une atteinte plus précoce des gros vaisseaux et un recours à l'amputation plus fréquent (5-10 fois plus fréquent) [9]. Il s'agit d'une complication CV fréquente du diabète et le risque d'APMI augmente proportionnellement avec la durée et la sévérité du diabète ainsi qu'avec la présence d'une polyneuropathie concomitante [9]. Le diabète est spécialement associé à des APMI fémoro-poplitées ou tibiales alors que d'autres FRCV (tabac, HTA) sont particulièrement associés à des lésions plus proximales au niveau aorto-iliaque [9].

Il existe une association positive et indépendante entre les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) et certaines complications vasculaires périphériques, probablement à cause de l'insuffisance microcirculatoire qui est intrinsèquement liée au degré d'hyperglycémie ; ceci est valable également pour les non diabétiques [10]. Chez les patients avec diabète de type II, pour 1% d'HbA1C en plus de la norme le risque relatif d'APMI est de 1.28 [10]. La résistance à l'insuline est aussi un facteur de risque pour l'APMI et pour beaucoup d'autres maladies CV, même chez les patients non diabétiques, avec une augmentation du risque de 40-50% [10].

En conclusion, le diabète constitue un facteur de risque majeur autant pour la survenue que pour la progression de l'APMI, surtout en ce qui concerne ses manifestations plus sévères, telles que l'ulcère et la gangrène [9].

### 3.3. Hypertension Artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est associée à toute maladie cardiovasculaire, y compris l'APMI. Le risque relatif de développer une APMI à cause de l'HTA est moindre par rapport à celui causé par le diabète ou le tabac, avec *OR* entre 1.5 et 2.0 [2]. A noter que chez les patients diabétiques, les taux d'amputation et de mortalité sont proportionnels à la valeur de TA systolique atteinte grâce aux traitements antihypertenseurs [9, 11]. Les récentes recommandations de la Société Européenne de Cardiologie proposent des valeurs de tension artérielle <140/90 mmHg chez la majorité des patients et <140/85 mmHg chez les patients diabétiques [11].

### 3.4. Dyslipidémie

La dyslipidémie est un facteur de risque indépendant pour le développement d'une APMI, avec un *OR* entre 1.4 et 2.0 [2, 12]. L'hypercholestérolémie familiale augmente la prévalence de l'APMI de 5-10 fois : ce chiffre montre le rôle majeur de la dyslipidémie dans le développement de la maladie [12]. Les lipoprotéines à basse densité (VLDL, LDL et IDL) sont des facteurs de risque indépendants de l'APMI. Par contre, l'association entre le taux total de cholestérol et le risque d'APMI est moins claire et encore en discussion [2, 13].

Pour cette raison, un bilan lipidique est indiqué pour tout patient chez lequel un diagnostic d'APMI est posé, qu'elle soit symptomatique ou pas.

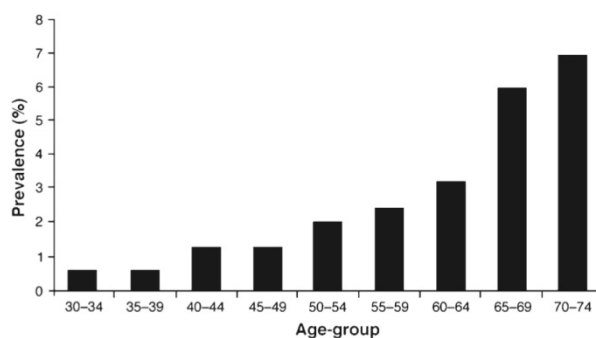
Traiter l'hyperlipidémie permet de diminuer à la fois l'incidence et la progression de l'APMI. Selon les recommandations européennes plus récentes [13] un patient avec APMI est à considérer comme étant dans le groupe « très haut risque cardiovasculaire CV risk », par conséquent un traitement médicamenteux hypolipémiant (le plus souvent par Statines) devrait presque toujours être introduit en plus d'une modification des habitudes de vie avec un valeur cible en ce qui concerne le LDL <1,81 mmol/L (<70 mg/dL) ou une diminution relative d'au moins 50 % [13].

### 3.5. Obésité

L'excès de poids doit être considéré un facteur de risque important de l'APMI à cause du lien entre la quantité de masse grasseuse et l'élévation des taux de certaines molécules inflammatoires (fibrinogène, CRP et autres) impliquées dans la pathogénèse de l'athérosclérose [12]. Une étude a mis en évidence un syndrome métabolique chez 46% des patients avec une maladie vasculaire athérosclérotique, avec un taux de 58% dans la sous-population des patients avec APMI [14].

### 3.6. Âge

Une augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'APMI avec l'âge est clairement présente. Selon une revue systématique récente, la prévalence d'APMI chez les hommes passe de 5,41%(95% CI 3,41 - 8,49%) à 45-49 ans, jusqu'à 18,83% (CI 12,03 28,25%) à 85-89 ans [4].



*Fig. 2:* Prévalence de l'APMI en fonction de l'âge [2]

### 3.7. Insuffisance rénale chronique

L'APMI est une pathologie très souvent retrouvée parmi les patients avec une insuffisance rénale. Il existe une association positive indépendante entre l'IRC et la survenue d'une APMI [15], avec un *OR* entre 1.4 et 2.4 [2].

### 3.8. Race

La prévalence d'APMI est plus élevée dans la population noire non-hispanique que dans la population caucasienne. En ajustant selon le sexe et l'âge, l'ethnie noire résulte associée positivement à cette maladie, avec un *OR* entre 1.6 et 1.9 par rapport à la race caucasienne [2, 16].

### 3.9. Sexe

Il s'agit d'un sujet controversé [4, 17]. Les résultats qui montraient une différence de prévalence en faveur des hommes aux « jeunes » âges (18,2% chez les hommes entre 70 et 75 ans, 10,8% chez les femmes du même âge [17]), avec une réduction progressive de celle-ci avec le temps, sont remis en question par une récente revue systématique à large échelle [4]. En effet, une différence de prévalence d'APMI entre les deux sexes semble être présente, mais en faveur des femmes et seulement dans les Pays à faible-moyen revenu.

### 3.10. Hyperviscosité et hypercoagulabilité

Un taux de fibrinogène élevé dans le sang ainsi qu'une augmentation de l'hématocrite sont à considérer des facteurs de risque de l'APMI. Une valeur de fibrinogène augmentée (>400 mg/dL) est associée à l'APMI avec un *OR* de 1.07 (CI 95%, 1.00-1.14) [4]. L'hyperviscosité peut être en partie liée à la consommation de tabac. Tous les patients souffrant d'APMI, avec ou sans une autre MCV concomitante, devraient être mis sous traitement antiagrégant (aspirine ou clopidogrel) afin de diminuer la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (prévention secondaire) [2].

### 3.11. Marqueurs de l'inflammation

La présence d'une valeur de CRP plus élevée chez les patients asymptomatiques mais qui développeront une APMI dans les 5 ans par rapport à celle qu'on retrouve chez ceux qui ne la développeront pas, suggère une association possible entre ce marqueur sanguin et le risque de développer la maladie [2]. Une étude américaine [18] qui a abordé le sujet est arrivée à la conclusion suivante : «Inflammatory processes are implicated in the development and progression of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). C-reactive protein (CRP), a specific marker of inflammation, has been found to be related to CVD and subclinical atherosclerosis, including peripheral arterial disease (PAD). Higher CRP levels are associated with PAD among US adults free of CVD,



diabetes, and hypertension. These results suggest that inflammatory mechanisms related to atherosclerosis may be operative even among clinically healthy adults. »

Le dosage d'une série de médiateurs de l'inflammation avant et après un effort a montré une augmentation de ceux-ci dans les deux groupes (patients sains et patients avec APMI), mais avec des taux beaucoup plus élevés chez les patients malades [19]. En conclusion, en étant l'inflammation une composante fondamentale de la pathogénèse de l'athérosclérose, la présence dans le corps d'un processus inflammatoire chronique pourrait participer à l'apparition et à la progression de l'athérosclérose et de la APMI [18].

Ces derniers temps, beaucoup d'autres facteurs soupçonnés d'avoir un rôle dans le développement de la maladie ont été étudiés: le défi actuel consiste à rechercher des éléments génétiques et d'autres biomarqueurs qui permettraient de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie ainsi que sa pathogénèse [2, 3].

#### 4. Tableaux cliniques

L'APMI se distingue par sa considérable variabilité clinique. Pour cette raison des classifications qui visent à regrouper les symptômes et à définir des stades ont été créées: la classification de Fontaine et celle de Rutherford.

Fontaine classification			Rutherford classification		
Stage	Symptoms	↔	Grade	Category	Symptoms
I	Asymptomatic	↔	0	0	Asymptomatic
II	Intermittent claudication	↔	I	1	Mild claudication
			I	2	Moderate claudication
			I	3	Severe claudication
III	Ischaemic rest pain	↔	II	4	Ischaemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	↔	III	5	Minor tissue loss
			III	6	Major tissue loss

Fig. 3: Classifications de Fontaine et de Rutherford [3]

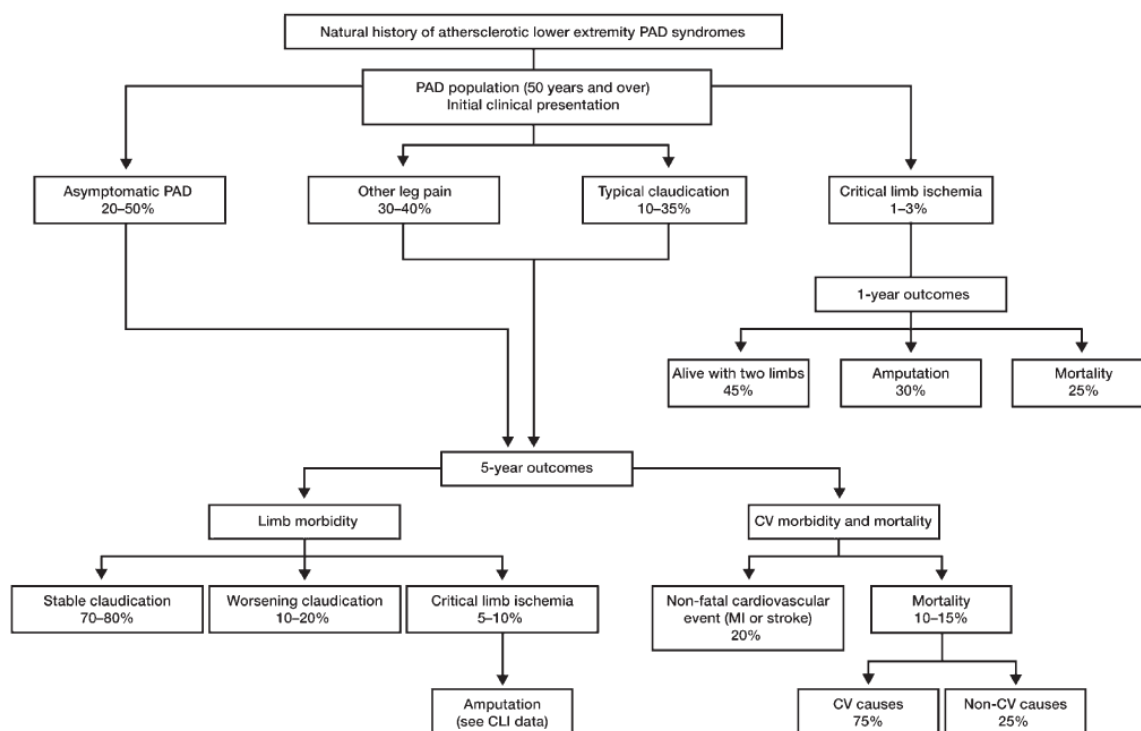
Malgré cet effort d'organisation, il faut savoir que de surprenantes différences interpersonnelles de la symptomatologie peuvent être présentes, même entre deux patients classés dans la même catégorie.

##### 4.1 Présentation clinique initiale

Le symptôme clinique typique de l'APMI est la *claudication intermittente*. Il s'agit d'une douleur des membres inférieurs (MI) survenant à l'effort et qui disparaît après une courte période de repos. Typiquement les caractéristiques de cette douleur (périmètre de marche sans douleur, périmètre de marche maximale et temps de récupération) sont reproductibles [1-3]. À la base de cette douleur il y a l'inadéquation de l'apport sanguin par rapport aux besoins en oxygène au niveau musculaire, avec une accumulation de

métabolites (i.e. acide lactique) secondaire aux réactions anaérobiques déclenchées par l'hypoxie tissulaire [3]. La douleur est généralement localisée au niveau du mollet mais, selon les artères concernées, peut également être localisée au niveau de la cuisse ou des fesses. Dans le diagnostic différentiel il faut considérer qu'une douleur des membres inférieurs peut également être d'origine veineuse, musculaire ou neurologique (i.e. neuropathie, canal lombaire étroit). De plus, la présence d'autres maladies (comorbidités) peut limiter leurs activités physiques à tel point que le niveau d'effort nécessaire à déclencher la douleur ne soit jamais atteint [2].

Malheureusement, seulement un petit pourcentage de patients présente une claudication intermittente au moment du diagnostic d'APMI; la majorité d'entre eux sont asymptomatiques ou ont des douleurs atypiques. Enfin, un petit nombre des patients présente déjà une ischémie critique au moment de la diagnostique d'APMI (figure 4) [1, 2].



*Fig. 4:* Histoire naturelle de l'APMI

## 4.2 Evolution de la maladie et complications

Si on considère l'histoire naturelle de la maladie, 5 ans après la découverte de l'APMI nous retrouverons une claudication stable chez 70-80% des patients alors que le 15-30% restant aura une péjoration du tableau clinique avec l'apparition de douleurs au repos (correspondante au stade III de la classification de Fontaine et grade II de la classification de Rutherford), d'ulcères et gangrènes (stade IV de Fontaine et grade III de Rutherford) ou d'une ischémie. Cette dernière peut être aiguë ou chronique (Figure 4) [1, 2].

### 4.2.1. La douleur au repos

Elle se localise généralement (> de 90% des cas) au niveau de la partie distale du pied au début, avec une extension vers la cheville et le genou suite à l'évolution de la pathologie. Elle révèle une ischémie tissulaire plus prononcée que dans le cas d'une claudication intermittente et elle s'accompagne d'une sensation de brûlure et d'une froideur

constante à la palpation des extrémités. Les mécanismes à la base de cette douleur sont l'ischémie, la nécrose tissulaire, la neuropathie ou les 3 ensembles [20].

Le pic de douleur ischémique, sauf dans les cas sévères, survient typiquement le soir ou la nuit : la douleur est décrite comme intolérable et seuls le mouvement ou le massage du pied permettent de pallier partiellement à cette douleur. L'une de ses caractéristiques est qu'il s'agit d'une douleur influencée par la position, souvent déclenchée par le décubitus et améliorée par la position déclive. Pour cette raison, le fait de pencher le pied en dehors du lit ou de dormir en position « semi-verticale » a souvent un effet antalgique car la force de gravité aide à surmonter l'obstacle (la plaque d'athérosclérose) et contribue à la perfusion périphérique, en diminuant ainsi l'ischémie et la douleur [2, 20].

Globalement, ils existent 2 grandes classes de douleurs au repos [20] :

- Les douleurs de décubitus tardives :  
Douleurs non quotidiennes survenant seulement après quelques heures en position horizontale (dans la 2<sup>ème</sup> partie de la nuit), de façon irrégulière mais toujours à la même heure.
- Les douleurs de décubitus immédiates :  
Douleurs quotidiennes survenant tout de suite après l'allongement en position horizontale, de façon régulière et constante, qui signent une atteinte circulatoire plus sévère. La mise en position verticale des MI résulte antalgique dans l'immédiat, mais nocive à moyen-long terme.

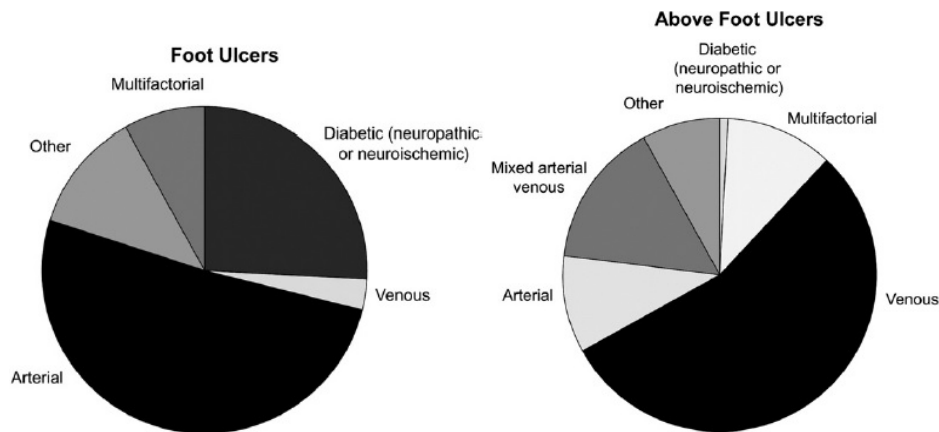
Dans les stades sévères la douleur au repos n'est plus intermittente ni liée à la position, mais elle devient constante et de plus en plus aiguë : l'atrocité de la douleur et ses effets néfastes sur la mobilité et sur le sommeil amènent à une dégradation progressive de l'état physique et psychique. Comme le moindre déplacement est douloureux et que l'immobilité n'est plus soulageante, la prise massive d'opiacés constitue souvent la seule solution praticable en attendant une revascularisation [2].

Par contre, il est important à préciser que toute douleur distale des MI (MI) au repos n'est pas due à une APMI: une radiculopathie, une polynévrite, des crampes nocturnes, une neuropathie diabétique ou la maladie de Buerger peuvent donner des tableaux algiques très similaires à l'APMI [2].

#### **4.2.2. Ulcère et gangrène**

Les patients souffrant d'APMI sont à risque de développer des lésions cutanées ischémiques, spécialement s'ils ont un diabète concomitant [20]. Ulcère et gangrène sont parmi les complications les plus fréquentes qu'on retrouve dans le cadre d'une APMI de stade avancé : il s'agit d'un trouble trophique, c'est-à-dire d'une altération des mécanismes responsables de la nutrition et de la croissance du tissu cutané qui amène à la mort tissulaire. L'oxygénation insuffisante et le manque de nutriments exposent la peau du patient au risque de nécrose et empêchent une bonne cicatrisation [20].

La gangrène, une nécrose cutanée localisée surtout au niveau des orteils, se développe dans les régions où l'apport sanguin n'est plus suffisant. Sa formation est favorisée par l'alitement prolongé ou la chaleur et elle est souvent déclenchée par un traumatisme cutané plus ou moins superficiels. L'ulcère est un autre type de lésion cutanée, caractérisée par une perte de substance, dont l'origine est généralement vasculaire : artérielle si l'ulcère se trouve au niveau du pied (i.e. APMI), veineuse s'il siège au niveau des chevilles ou plus proximale (i.e. insuffisance veineuse).



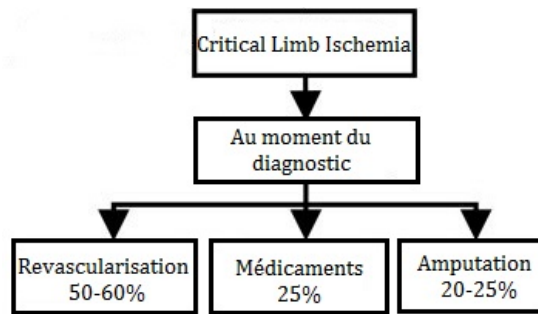
*Fig. 5* : Etiologies possibles en fonction de la localisation des ulcères [2]

Dans les deux cas, la destruction cutanée s'accompagne de douleurs incessantes et difficilement soulageables. La survenue de ces troubles trophiques est une des conséquences de l'évolution de l'artériopathie, même si souvent des mécanismes extrinsèques (blessures, traumatismes ou abrasions) se surajoutent et favorisent ou déclenchent ce processus [20]. La neuropathie diabétique concomitante augmente ce risque et aggrave le tableau clinique : l'atteinte est souvent plus profonde et le risque d'angiodermite nécrosante plus élevé. En plus, ces patients diabétiques, en ayant la sensibilité douloureuse inhibée, ne remarquent pas la présence de plaies ou de traumatismes au niveau des pieds, ni une éventuelle surinfection : ceci amène à un retard diagnostique et de traitement, avec des conséquences potentiellement vitales (choc septique, amputation du membre, etc.) [9]. Pour toutes ces raisons, une attention supplémentaire et un bilan vasculaire précis à la recherche d'une APMI sont impératifs chez tout patient diabétique qui présente un ulcère, tout en sachant que dans la majorité des cas la lésion cutanée est une conséquence de la microangiopathie diabétique et non le signe d'une APMI sous-jacente.

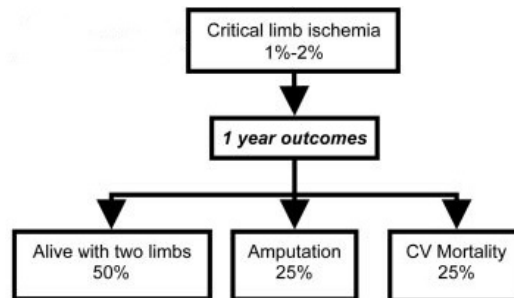
#### 4.2.3. Ischémie critique (chronique) des MI

L'ischémie critique (chronique) des MI (*Critical Limb Ischemia* en anglais, CLI) est caractérisée par la persistance pendant plus de deux semaines d'une douleur au repos ou d'une ulcère ou d'une gangrène des MI secondaire à une APMI [2, 20]. Il s'agit d'un stade tardif de l'APMI qui est heureusement rare (500-1000 cas pour million chaque année en Europe et aux Etats-Unis [20] mais très grave et douloureux. C'est donc une condition chronique conséquente à une oblitération artérielle progressive et étendue qui touche souvent plusieurs étages vasculaires. La diminution de la pression de perfusion distale induite par ces lésions macrovasculaires crée une altération de la microcirculation avec une insuffisance d'apport nutritif aux tissus périphériques [20].

À cause du décours naturel défavorable et étant donné qu'il s'agit d'une situation qui peut rapidement devenir critique, un traitement agressif est nécessaire : on estime qu'environ 50-60% des patients avec CLI font immédiatement recours à une stratégie de revascularisation (jusqu'à 90% dans des centres spécialisés) [2, 20].

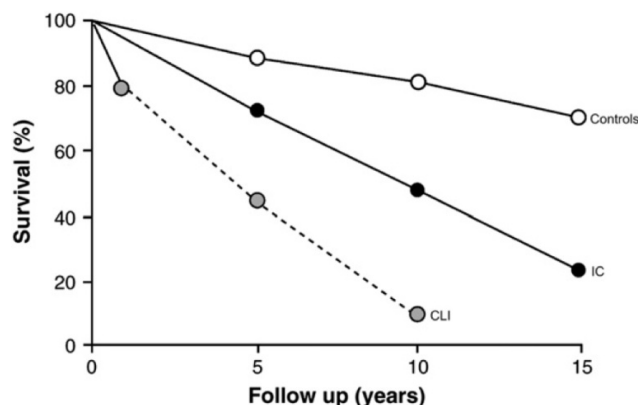


*Fig 6:* Prise en charge d'une CLI au moment du diagnostic [2, 20]



*Fig. 7:* Evolution à 1 année de la CLI [1]

Malgré les progrès techniques en matière de revascularisation, le recours à l'amputation de la jambe demeure parfois la seule solution envisageable face à une APMI en stade terminal : si l'APMI progresse en CLI, l'amputation est nécessaire dans environ 1/4 des cas [2, 20]. Ceci est particulièrement vrai pour certains sous-groupes de patients, notamment les personnes âgées avec comorbidités chez lesquelles la revascularisation est contraindiquée [21]. Au contraire, si on considère un patient "standard" avec APMI (en état général acceptable et avec une APMI non au stade terminale) l'amputation demeure un geste assez rare qui concerne seulement une petite minorité de patients [3].



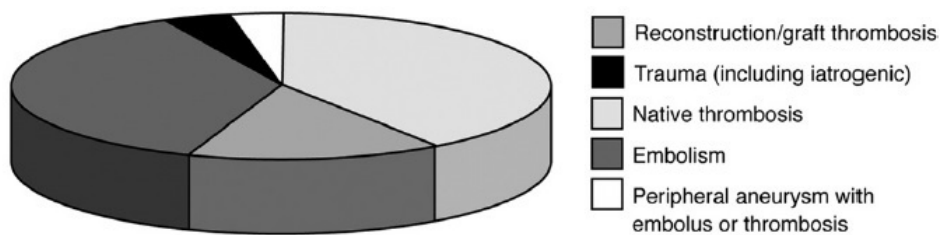
*Fig. 8:* Evolution des taux de survie en fonction du diagnostic [2]

La cause du décès des patients atteints de CLI, et en général d'APMI, est le plus souvent cardiovasculaire (maladie coronarienne en tête, suivie par maladie cérébrovasculaire) : pour cette raison tout patient qui présente une CLI devrait contrôler de façon impeccable ses FRCV [3]. La diminution de la perfusion des MI, qui est par définition progressive dans le cadre d'une CLI, peut également se produire très rapidement (i.e. thrombose sur rupture de plaque, thrombose anévrysmale, embolie, etc.): on parle alors

d'ischémie aiguë.

### 4.3 Ischémie aiguë des MI

L'ischémie aiguë des MI (*Acute Limb Ischemia* en anglais, ALI) est caractérisée par une diminution massive, voire complète, et subite de la vascularisation des MI. Contrairement à l'APMI classique, l'ALI doit être considérée une urgence absolue car la viabilité et la fonction du membre sont fortement menacées [3]. On considère comme étant aiguë (« acute ») toute manifestation clinique d'ischémie qui apparaît en quelques heures à quelques jours et qui évolue et s'instaure dans les 2 semaines. Contrairement à la CLI, dans le cadre d'une ALI les vaisseaux collatéraux n'ont souvent pas le temps de se développer et de compenser l'absence de perfusion périphérique [22]. Différents mécanismes pathogéniques sont possibles : thrombose, traumatisme, dissection aortique, embolisation cardiaque, etc. Malgré toutes ces étiologies potentielles, dans plus de 3/4 des cas il s'agit de thromboses (en augmentation) ou d'embolies (en diminution grâce aux progrès en matière d'anticoagulation) [2, 23].



*Fig. 9:* Etiologies principales d'une ALI [2, 23]

La clinique, en synergie avec des examens complémentaires rapides (mesure des pressions au pied), permet normalement d'arriver au diagnostic : l'apparition hyper-aiguë de la douleur, les anomalies cutanées, la froideur, les paresthésies, l'absence de pouls en aval de l'obstacle et la paralysie du membre doivent impérativement faire penser à une ALI [2, 22]. L'aide memo-technique des « 5 P » permet au clinicien de suspecter rapidement de la présence d'une ALI : *Pain, Pulselessness, Pallor, Paresthesia, Paralysis*.

Le degré de sévérité ainsi que la vitesse d'instauration des symptômes peuvent varier selon le flux sanguin résiduel qui parvient au membre : plus la symptomatologie débute brusquement, majeure sera l'occlusion et la gravité du tableau. Un autre élément qui influence le pronostic et la clinique est la présence d'un réseau collatéral, ainsi que sa « qualité » : dès que l'artère se bouche complètement, la vascularisation dépend entièrement des vaisseaux collatéraux. Un réseau bien développé permet de pallier à cette interruption du flux et d'empêcher ou retarder la nécrose du membre. Malheureusement, en raison du caractère aiguë de l'ALI, seulement une minorité de patient présente un réseau vasculaire suffisamment développés [2, 22].

Une fois posée le diagnostic, une prise en charge rapide est essentielle pour préserver le membre atteint. Généralement une dose d'héparine non-fractionnée avec des analgésiques (morphine) sont donnés immédiatement en attendant la décision multidisciplinaire sur la nécessité d'une intervention ainsi que sur sa modalité (« decision making ») : selon le degré d'urgence et la présentation clinique la prise en charge peut passablement varier. Dans les cas extrêmes ou le membre ne peut en aucun cas être préservé, la seule intervention possible est l'amputation, effectuée chez environ 10-15% des patients. Le taux de mortalité de l'ALI se situe autour du 15-20% à une année [2, 22].

## 5. Moyens diagnostiques

### 5.1. Rôle de l'anamnèse

L'appréciation de l'histoire médicale d'un patient chez lequel on suspecte une APMI est un point essentiel afin d'arriver à poser un diagnostic précis et correct. Il faut obligatoirement passer en revue tous les facteurs de risque susmentionnés (tabac, HTA, diabète, etc.), aborder le thème des anciennes maladies, des hospitalisations, des comorbidités ainsi que rechercher des éléments concernant l'état actuel et passé des différents lits vasculaires (symptômes qui suggèrent une coronaropathie, une oblitération des vaisseaux des MI, etc.) [3]. Il faut être conscient de l'importance capitale de recueillir un maximum d'informations concernant l'histoire médicale et surtout vasculaire du patient pour arriver à une prise en charge optimale de l'APMI. Dans ce cadre spécifique, les éventuels symptômes à recueillir sont par exemple une difficulté à la marche avec des fortes douleurs après une certaine distance, des douleurs au repos dans la partie inférieure des MI, ou des lésions cutanées (i.e. ulcère) [3].

### 5.2. Rôle de l'examen physique

Un examen physique systématique et complet qui aborde l'ensemble des systèmes ainsi que les différents lits vasculaires et qui vise à détecter toute anomalie, symptomatique ou pas, est un élément clé dans ce contexte.

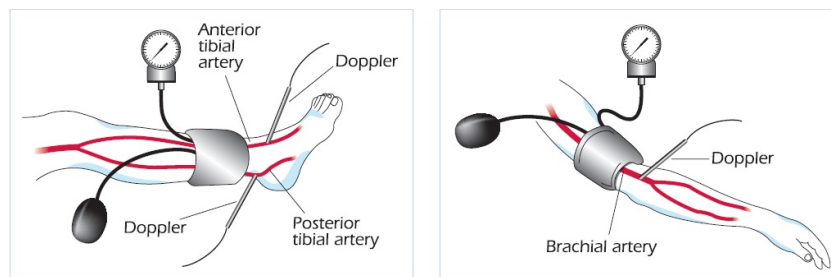
Même s'ils ne sont pas spécifiques pour l'APMI, les différents éléments de l'examen clinique contribuent à poser le diagnostic et donnent surtout une indication pronostique car ils mettent en évidence des anomalies sub-cliniques et silencieuses. Par exemple, des signes anormaux liés à l'APMI comme une différence de pression inter-brachiale, un souffle fémoral ou un affaiblissement des pouls dans les MI n'ont pas de répercussions symptomatiques et sont donc inaperçus par le patient. Pour cette raison, apprécier la circulation globale des MI en observant la coloration, la température et la présence de pouls périphériques, ausculter les artères principales ainsi que rechercher des troubles trophiques sont des actes qui doivent être exécutés systématiquement [2, 3].

### 5.3. Rôle du laboratoire

On recherche essentiellement les marqueurs qui montrent si le patient est dans une situation à risque cardiovasculaire, c'est-à-dire les traces sanguines des FRCV (LDL-HDL, HbA1C, etc.) [3].

### 5.4. Doppler artériel continu, L'Index de pression Cheville-Bras (Ankle-Brachial Index, ABI)

Il s'agit de la méthode aujourd'hui la plus utilisée pour diagnostiquer une APMI. Pour faire cette mensuration un doppler et un sphingomanomètre sont nécessaires : une prise de tension artérielle est effectuée au niveau de la cheville et du bras et ensuite le rapport entre ces 2 valeurs tensionnelles, humérale et à la cheville, est calculé.



*Fig. 10* : Illustration des gestes techniques nécessaires au calcul d'un ABI [3]

Par rapport à l'absence de pouls périphériques ou à une histoire clinique douteuse, le calcul de l'ABI se révèle être un outil beaucoup plus précis et fiable dans la détection d'une APMI [9]. Un ABI diminué nous informe sur la présence d'un « obstacle » au niveau vasculaire (entre le cœur et la cheville) : comme il y a moins de sang qui circule vers les MI à cause de l'obstruction, la pression en aval diminue et l'ABI baisse.

Déterminer l'Index Cheville-Bras (ABI) est une étape fondamentale qui permet d'établir le diagnostic dans la majorité des cas, à tel point qu'on définit souvent l'APMI comme « avoir un  $ABI \leq 0,9$  » [3]. Inversement, un ABI normal permet d'exclure une APMI quasiment avec certitude : un  $ABI \geq 1,10$  ou une moyenne de 3 ABI consécutifs  $\geq 1,0$  ont une valeur prédictive négative de  $\geq 99\%$  [24].

Les performances de l'ABI dans la détection d'une sténose de  $> 50\%$  du diamètre ont été récemment réévaluées par une « structured review » [25] qui a repris différentes anciennes études centrées sur ce sujet. Il se trouve que un  $ABI \leq 0,9$  a une bonne spécificité (83.3–99.0%) et une bonne « exactitude » (accuracy, 72.1–89.2%) avec par contre une variabilité assez marquée en terme de sensibilité (15–79%) par rapport à l'angiographie.

Il existe une relation de proportionnalité entre la valeur de l'ABI et le stade de l'APMI : d'autant plus l'ABI est diminué, majeurs seront la gravité de la maladie, le risque de progression vers une Critical Limb Ischemia et le risque d'amputation (notamment à partir d'un  $ABI < 0,5$ ). Pour parler d'amélioration ou d'aggravation de la perfusion il faut un changement d'ABI d'au moins 0,15 car des fluctuations plus subtiles sont attribuables aux différences interpersonnelles de la mensuration ou aux changements physiologiques du patient [27].

Afin de détecter les patients avec une APMI débutante ou silencieuse, le calcul d'un ABI après un effort (i.e. marcher sur un tapis-roulant jusqu'à la survenue des douleurs) pourrait améliorer la sensibilité. Dans les cas avec un ABI douteux à la limite de la norme ou avec un ABI normal mais une forte suspicion clinique et anamnestique d'APMI, une mesure après l'effort (*treadmill test*) est raisonnable et peut souvent permettre de poser un diagnostic qui autrement aurait été loupé [28]. Dans certaines situations particulières (patients très âgés, avec diabète ou Ins Rénale) le calcul de l'ABI peut être faussé et moins fiable ; une autre technique, basée sur la mensuration de la pression au gros orteil par pléthysmographie, permet alors d'établir le diagnostic (index orteil/bras, TBI,  $\leq 0,7$ ) [27]. A la base de ce phénomène il y a la calcification de la couche moyenne de la paroi artérielle (« media ») qui entraîne une rigidité croissante du vaisseau. Cette médiocalcose fait monter massivement la valeur de l'ABI ( $\geq 1,4$ ) malgré l'absence d'une artériopathie obstructive : pour éviter ces faux positifs le TBI est conseillé.

Plus en général, en sortant du cadre spécifique de l'APMI, vue la bonne relation entre la diminution de l'ABI et l'augmentation du risque cardiovasculaire [26], le calcul de l'ABI pourra potentiellement devenir un outil utilisé de façon systématique afin de prédire le risque CV de tout patient. Un ABI diminué ou fortement haussé est associé à une mortalité CV augmentée [26]. L'introduction de ceci parmi les paramètres à mesurer pour l'estimation du risque CV permettrait de catégoriser chaque patient dans une des différentes classes de risque avec plus de précision qu'en utilisant seulement les FRCV classiques. Etant donné la facilité, la rentabilité et la rapidité de cette mesure, l'ABI pourrait être de plus en plus utilisé en médecine de premier recours [26].

## 5.5. L'US duplex

Une variété de modalités d'utilisation de l'US duplex est disponible : le doppler pulsé, le doppler continu, etc.

Une investigation simultanée de l'état structurel des vaisseaux et de la qualité du flux est possible et peut mettre en évidence toute lésion vasculaire, y compris des lésions sub-cliniques. Pour cette raison l'US figure parmi les premiers examens à faire dans un bilan vasculaire et il est considéré l'outil classique pour le suivi d'une APMI dans le temps [3].



Dans la pratique courante, afin de confirmer avec certitude un diagnostic d'APMI, un examen US est effectué après un ABI pathologique. Finalement, en plus du rôle diagnostique et de localisation, cet examen permet de sélectionner les patients qui nécessitent un traitement de revascularisation [3].

### **5.6. Test d'effort au tapis roulant**

Pour les patients avec APMI, utiliser le tapis roulant afin d'obtenir des informations objectives quand à leur situation est une pratique assez habituelle [3]. En faisant marcher les patients sur ce tapis, on reçoit des valeurs objectives, donc comparables, sur 2 paramètres fonctionnels très importants : distance de marche maximale et distance après laquelle survient la douleur. Ces deux valeurs permettent de suivre l'évolution des performances de marche dans le temps ou après l'instauration d'un traitement [3].

Comme discuté dans le chapitre 5.4, ce test est aussi particulièrement utile pour poser un diagnostic chez les patients avec un ABI au repos à la limite de la norme et des symptômes suspects d'APMI [27]. De plus, ça permet de distinguer les différentes formes de claudication : selon l'effet que l'activité physique exerce sur les valeurs d'ABI, le médecin sera orienté vers une cause soit vasculaire soit neurologique de la claudication. Si l'origine est vasculaire la pression dans le membre inférieur chute après un effort, tandis que si l'origine est neurologique (i.e. sténose du canal lombaire) la pression reste stable ou diminue de 5% au maximum: une diminution de  $\geq 20\%$  de l'ABI et plus en général un ABI post effort  $\leq 0,9$  confirme une cause artérielle [3, 27]. Une persistance de l'ABI au dessus du 90% de la valeur de référence dans les 3 minutes post effort permet d'exclure une APMI avec une spécificité de 94% [27].

### **5.7. Rôle de l'angiographie**

Technique abandonnée aujourd'hui pour le diagnostic d'une APMI à cause de ses effets très invasifs et irradiants. Elle garde son utilité si effectuée au bloc opératoire, pour aider le chirurgien juste avant le traitement chirurgical [3].

### **5.8. Rôle du CT et de l'IRM**

L'utilisation du CT comme outil de dépistage n'est pas recommandée en raison d'une irradiation importante du patient. Ces deux techniques sont surtout utilisées afin de localiser précisément la lésion, d'apprécier son extension et d'orienter la prise en charge en sélectionnant les cas qui nécessitent une stratégie de revascularisation invasive.

## **6. Prise en charge de l'APMI**

La prise en charge d'une APMI peut être: conservatrice ou interventionnelle.

### **6.1. Prise en charge conservatrice**

Cette approche est essentielle pour tous les patients atteints d'APMI. Elle comprend: la correction des FRCV, l'exercice physique et le traitement pharmacologique [2, 3].

#### **6.1.1. Correction des FRCV**

Elle se base avant tout sur le changement des habitudes de vie par une alimentation équilibrée, l'arrêt de la consommation de tabac, la réduction du poids (avec un BMI idéalement ciblé à  $<25 \text{ kg/m}^2$ ) et une activité physique régulière (voir 6.1.2). En cas d'hypertension artérielle, dyslipidémie et diabète, un traitement pharmacologique est aussi indiqué (voir 6.1.3).

Nous insistons sur l'importance capitale d'arrêter la consommation de tabac en présence d'une APMI car il s'agit d'un facteur de risque majeur, plus encore que dans les autres maladies vasculaires tel que la maladie coronarienne. Chez les fumeurs réguliers, la maladie progresse plus rapidement avec un risque accru d'amputation, de complications postopératoires et de mortalité [2, 3].

### 6.1.2. Exercice physique

L'exercice physique devrait être proposé à presque tous les patients avec une APMI, même à ceux qui ont eu un traitement de revascularisation auparavant. L'effet anti-inflammatoire, la stimulation des collatérales, l'amélioration des fonctions endothéliales ainsi que l'effet sur les FRCV ne sont que quelques-uns parmi les multiples processus à la base des bénéfices apportés par l'exercice physique [29].

La meilleure façon de s'entraîner consiste à faire régulièrement des sessions en groupe avec la supervision d'une personne compétente, si possible dans un centre spécialisé. Idéalement le patient devrait effectuer au minimum 3 séances par semaine d'une durée de 50 minutes et l'intensité de l'effort devrait être telle à faire apparaître la douleur après 3-5 minutes, avec reprise immédiate de l'exercice suite à la disparition des symptômes [29].

Les effets bénéfiques de l'exercice dans un contexte d'APMI ont été clairement démontrés [30, 31] : une amélioration de la distance de marche maximale (+100%), un allongement du temps de marche avant la survenue des douleurs (+100%) ainsi qu'une diminution de la mortalité (« all-cause » et cardiovasculaire). Il faut savoir que l'amélioration de ces paramètres objectifs, survenant typiquement après 3 à 6 mois d'entraînement, n'est pas forcément corrélée à une amélioration de la valeur de l'ABI [29].

Ceci dit, l'exercice physique ne doit pas être utilisé comme alternative à un acte de revascularisation qui est souvent indispensable dans certaines situations, mais au contraire comme complément permettant d'avoir des meilleurs résultats et une meilleure qualité de vie post-revascularisation. Dans les stades très avancés de la maladie (stade 4 selon Fontaine) l'entraînement physique n'est malheureusement plus indiqué [3].

### 6.1.3. Traitement pharmacologique

Le traitement médicamenteux, ou pharmacothérapie, résulte moins efficace que l'exercice physique pour diminuer la symptomatologie et améliorer les paramètres de marche telles que la distance maximale ou le temps de marche sans douleurs: des controverses quant à son effet sur la Claudication Intermittente sont présentes et « une démonstration objective et claire de son utilité est rare et souvent partielle » [3].

Néanmoins, une thérapie médicamenteuse adjuvante (antiagrégants plaquettaires, hypolipémiants, anti-HTA, etc.) devrait presque toujours être proposée, aussi bien aux patients symptomatiques qu'à ceux asymptomatiques, car elle permet de contrôler le risque CV auquel les patients avec APMI sont confrontés.

- La prise de statines (action hypolipémiante) est indiquée pour tout patient ayant des valeurs de LDL en dehors de la norme fixée (LDL < 1,81 mmol/L) (cf. chapitre 3.7) [3, 13].
- Des antihypertenseurs tels que les Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion de l'Angiotensine (IEC) ou les diurétiques thiazidiques sont très souvent administrés aux patients hypertendus avec APMI car une pression artérielle bien contrôlée réduit le risque d'événements et de mortalité CV [11, 32]. Les  $\beta$ -bloquants, malgré ne soient pas les antihypertenseurs de premier choix, ne sont pas contraindiqués en cas d'APMI et semblent au contraire être les plus appropriés dans le cadre d'une APMI avec maladie coronarienne ou insuffisance cardiaque concomitantes [32, 33]. Le choix de la classe d'antihypertenseur a seulement une moindre importance, ce qui compte le plus c'est de maintenir une TA dans la cible (<140/90 mmHg) [11, 32]. Actuellement la prescription d'un IEC chez un patient hypertendu avec APMI symptomatique fait l'objet d'une recommandation de classe IIa, alors que pour les APMI asymptomatiques il n'y a aucune recommandation de classe I ou IIa pour un médicament antihypertenseur [32]. Globalement, tous les antihypertenseurs améliorent le pronostic général et CV d'un patient hypertendu avec APMI, par

contre ils n'ont pas d'effet significatif en ce qui concerne la diminution de la symptomatologie ou l'amélioration des paramètres de marche [3, 32].

- Un traitement antiagrégant plaquettaire est indiqué afin de réduire la morbidité et la mortalité CV chez tout patient avec une APMI symptomatique, même après un traitement de revascularisation ou une amputation [33]. L'utilisation de ce traitement préventif chez des patients asymptomatiques avec une ABI < 0.9 est par contre controversée et jouit d'un niveau d'évidence plus faible [33]; dans ce contexte la diminution démontrée [34] d'événements CV doit être pondérée avec le risque d'hémorragie. Ceci dit, la pratique courante veut qu'un antiagrégant plaquettaire soit presque toujours prescrit aux patients avec APMI, même si asymptomatiques.

L'administration quotidienne d'aspirine (entre 75 et 325 mg) ou de clopidogrel (75 mg) comme prévention CV résulte équivalente en terme de niveau d'évidence (B pour les deux) [33]. Une double antiagrégation plaquettaire (Aspirine + Clopidogrel) se justifie uniquement chez des patients symptomatiques à haut risque CV et qui n'ont pas de risque accru de saignement [33, 35].

## 6.2 Revascularisation

Le débouchement mécanique de l'artère (traitement invasif) est indispensable et obligatoire pour les stades avancés de l'APMI (à partir d'un stade IIb selon Fontaine), alors que pour les stades plus modérés les bénéfices par rapport à un traitement conservateur ne sont pas clairement établis [2, 3]. Actuellement, il n'y a donc aucune indication à une intervention de revascularisation prophylactique pour les APMI asymptomatiques (stade I selon Fontaine) [1, 3].

Il n'y a pas une seule méthode de revascularisation adéquate à toutes les situations et à tous les patients : chaque cas doit être analysé individuellement et une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices doit être faite avant de prendre une décision thérapeutique. Les principaux éléments dont il faut tenir compte sont la localisation de la lésion, l'accessibilité, la morphologie et l'état des vaisseaux, les comorbidités, l'âge et la volonté du patient [1, 2, 36].

L'efficacité de l'intervention ainsi que le pronostic de la maladie dépendent de plusieurs facteurs [2]:

- Le flux d'entrée (inflow)
- Le flux de sortie (outflow)
- Le nombre de lésions vasculaires
- La taille du segment artériel malade
- La localisation et l'anatomie du vaisseau
- Le stade de la maladie
- La technique utilisée
- Les comorbidités systémiques
- L'âge du patient

L'appréciation de la sévérité de la sténose est nécessaire afin de choisir la méthode de revascularisation : la clinique n'étant pas assez fiable, des mensurations spécifiques sont souvent utilisées. Par exemple, dans le cadre d'une sténose aorto-iliaque de gravité douteuse, une estimation de ses effets hémodynamiques est effectuée en mesurant la pression intra-artérielle [2].

Globalement, il existe deux grandes approches pour la revascularisation : endovasculaire et chirurgicale.

### 6.2.1 Traitement endovasculaire

Les techniques endovasculaires comprennent [36] :

- L'angioplastie percutanée par ballonnet (PTA = *Percutaneous Transluminal Angioplasty*)
- La pose de stent extensible par ballonnet (*Balloon-expandable stent*)
- La pose de stent spontanément extensible (*Self-expanding stent*)
- La thrombolyse intra-artérielle

Il s'agit d'une approche de revascularisation assez récente (Dr. Dotter, 1964), peu invasive et surtout moins morbide que la chirurgie. Elle est effectuée sous anesthésie locale en évitant les risques liés à une anesthésie générale, le séjour hospitalier est plus court, la reprise des activités quotidiennes se fait beaucoup plus rapidement et les couts sont inférieurs par rapport à un acte chirurgical [37]. En entrant par voie percutanée dans une artère sténosée, le médecin arrive à rétablir un flux sanguin à l'intérieur du vaisseau, soit en gonflant simplement un ballon (angioplastie) et en déchirant ainsi la plaque athérosclérotique, l'intima et la media (« *controlled dissection* »), soit en posant un parmi les différents types d'endoprothèse (stent). L'indication principale à l'utilisation d'un stent est le résultat non optimal d'une PTA, notamment la perturbation du flux sanguin causée par une dissection pathologique (« *non-controlled* », « *flow-limiting dissection* »)[3]. Au fil des années, différents types de stent ont été fabriqués et leur installation au niveau de la lésion peut s'effectuer selon l'une des deux « techniques » mentionnées ci-dessus (*Self-* ou *Balloon-* extensible). D'une manière générale, les *Balloon-expandable stents*, qui exercent une force radiale majeure contre la paroi artérielle mais qui sont moins flexibles, sont indiqués pour les petites lésions calcifiées et indurées. Au contraire, les *Self-expanding stents*, qui exercent une force radiale moindre mais qui sont plus flexibles, sont indiqués préférentiellement pour des longues lésions sinueuses [38]. Ces derniers ont une « mémoire » de forme thermique car à une température donnée (généralement à 37°C) ils s'ouvrent spontanément en reprenant leur forme standard sans l'aide d'un ballonnet.

Les différentes typologies de stent disponibles sont:

- Le stent « simple »:  
Endoprothèse métallique tubulaire à « grande » maille. Elle peut être constituée de matériaux relativement rigides comme le Stainless-Steel 316L ou l'alliage de Cobalt et Chrome, mises en place uniquement par la technique *Balloon-expandable*, ou d'un matériel beaucoup plus flexible, appelé Nitinol (alliage de Nickel et Titane), utilisé pour les stents type *Self-expanding* [38].
- Le Stent-graft ou Covered-stent :  
Endoprothèse métallique recouverte par une membrane de Dacron ou polytetrafluoro-éthylène qui crée une barrière physique entre la paroi artérielle endommagée et le flux sanguin. En diminuant la libération de molécules pro-inflammatoires dans la lumière du vaisseaux, la prolifération intra-luminale et le détachement de débris, cette membrane permet de réduire le risque de thrombose in situ et d'embolisation à distance [39].
- Le stent coaté (Passive vs Active) :  
Endoprothèse dont la maille métallique est entourée par une couche (*Coat*) qui augmente la Bio- et l'Hemo-compatibilité et interfère ainsi avec le processus de resténose in situ, soit en sécrétant des médicaments qui inhibent la prolifération cellulaire intimale (=Active, « *Drug-eluting stent* », médicaments cytostatiques ou cytotoxiques, i.e. Paclitaxel ou Sirolimus), soit en empêchant l'agrégation ou l'activation plaquettaires au niveau du stent (=Passive, « *Thromboresistant stent coatings* », substances ou matériaux antithrombotiques, i.e. Héparine, Carbone, etc.) [40].
- Le Bioresorbable stent :  
Endoprothèse constituée d'un matériel biodégradable qui va progressivement se résorber en 2-3 ans. Il s'agit d'une technologie récente, développée afin de diminuer encore plus les effets secondaires à long terme liés à la permanence de

matériel métallique dans la lumière du vaisseau, notamment la thrombose intra-stent tardive [40].

Même s'il s'agit d'une approche peu morbide, un certain nombre de complications, aiguës ou tardives, peuvent survenir dans le cadre d'un traitement endovasculaire : hématome ou dissection de la paroi, fistule artério-veineuse, rupture artérielle, embolisation à distance ou thrombose in situ (resténose) [36, 37].

La complication la plus redoutée est la resténose post-intervention du vaisseau qui peut survenir soit après angioplastie soit, dans une moindre mesure, après pose de stent. Les déchirures de l'intima et de la media causées par l'élargissement mécanique du vaisseau (après PTA ou stent), ainsi que la présence d'un corps étranger (stent) sont les principaux éléments à la base du processus de remodelage intimal (*neointimal proliferation*) qui explique la resténose [39].

Concernant les lésions au niveau du segment aortoiliaque, les techniques endovasculaires ont un taux de perméabilité à long terme (*5-years patency rate*) autour du 75%, comparable au traitement chirurgical par bypass. L'utilisation de celles-ci pour des lésions plus distales (art. fémorale profonde/superficielle et art. poplitée) est plus discutée en raison d'un risque de resténose et de rupture de stent plus élevé qu'au niveau proximal [37].

Globalement, pour une technique endovasculaire donnée, la perméabilité post-intervention varie en fonction de la localisation : concernant l'angioplastie simple (PTA), le taux de perméabilité (*patency rate*) est maximal au niveau de l'artère iliaque commune et diminue progressivement en distalité, au niveau des vaisseaux de moindre calibre [2].

À l'heure actuelle, en raison d'un progrès technologique permanent et d'un nombre relativement limité d'études randomisées, il est difficile d'établir avec certitude quelle parmi les différentes techniques endovasculaires et les différents types de stent prime sur les autres en terme de perméabilité à long terme [3].

Selon *Lam et al.* [36], plusieurs études focalisées sur le segment iliaque et comparant l'angioplastie simple au stenting montrent des meilleurs résultats en terme de perméabilité post-intervention, de valeurs hémodynamiques et de diminution de la symptomatologie avec la pose de stent [36]. Ces différences étant pour le moment modestes et relativement peu nombreuses, actuellement il n'existe pas de consensus international concernant l'utilisation de l'un plutôt que de l'autre et le choix varie selon les hôpitaux et la volonté de l'opérateur. Néanmoins, grâce aux innovations technologiques et à des taux de perméabilité autour du 90% à une année dans la plupart des essais cliniques [36], il est raisonnable de s'attendre à une utilisation de plus en plus fréquente du stent dans les prochaines années [2, 36].

À cause de la facilité d'accès et de la rapidité de l'intervention, les indications pour le traitement endovasculaire se sont beaucoup élargies. Afin d'éviter une dérive dans l'utilisation de cette technique, des limites ont été fixées : la revascularisation, qu'elle soit endovasculaire ou chirurgicale, ne devrait être considérée que pour une CI survenant avant 200m de marche (stade IIB selon Fontaine), ou éventuellement après 200m (stade IIA selon Fontaine) mais avec des conséquences néfastes sur la vie quotidienne du patient. Pour une APMI légèrement symptomatique ou pour une CI survenant après 200m sans répercussions sur la qualité de vie, l'approche conservatrice seule est préférée (contrôle FRCV, exercice physique) [1, 3].

En raison de la multitude de lésions possibles, des critères de choix sont présents afin de simplifier et homogénéiser la prise de décision pour ce qui concerne la technique à utiliser (endovasculaire vs chirurgicale) : ceux-ci ont permis de classer les différentes lésions selon l'approche la plus adéquate (Cf. *Fig. 11* et *Fig. 12 classification TASC II*) [2].

Il faut souligner que malgré cette classification il n'y a pas de règle générale, toujours valable, pour trouver la meilleure technique de revascularisation : chaque cas doit être

analysé individuellement afin d'arriver à choisir la solution la plus appropriée au cas spécifique.

### 6.2.2 Traitement chirurgical

Les techniques chirurgicales comprennent [2]:

- Le Bypass (pontage) « synthétique »
- La Bypass (pontage) « autologue »
- L'endarterectomie
- Le traitement combiné
- L'amputation du membre

Parmi ces différents types d'interventions chirurgicales, celle qui est de loin la plus utilisée est le « bypass » (pontage) [2]. Cette technique permet d'établir une connexion vasculaire alternative qui, selon les situations, peut suivre ou pas la voie anatomique. Le matériel de ce « nouveau vaisseau » peut être synthétique (dacron, PTFE, gore-tex, etc.) ou autologue (artères ou veines) : généralement l'utilisation de tissus biologiques (artères ou veines) donne des meilleurs résultats à long terme [3]. Cette technique est fréquemment utilisée pour les sténoses diffuses au niveau aorto-iliaque en raison d'un taux de perméabilité très satisfaisant, alors que pour les lésions au niveau infra-inguinal (fémoro-poplitées) son utilisation est beaucoup plus débattue [3].

L'endarterectomie, une méthode plus rarement utilisée que le bypass, présente des taux de perméabilité post-intervention très variables qui témoignent l'influence de l'habileté du chirurgien dans la réussite de cette intervention [2].

L'amputation du membre demeure une mesure de dernier recours, réservée à des artériopathies ischémiques irréversibles, potentiellement fatales, souvent compliquées de nécrose ou de gangrène [20].

Tout comme le traitement endovasculaire, l'approche chirurgicale présente aussi des avantages et des désavantages dont la balance permet de déterminer s'il s'agit du traitement adéquat à une situation donnée. Le taux très bas de resténose et les satisfaisants résultats vasculaires à long terme doivent être pondérés avec un risque opératoire plus élevé et avec une morbidité plus importante qu'avec la méthode endovasculaire [2].

### 6.2.3 Traitement hybride

Une troisième façon de revasculariser est possible : la méthode « mixte » ou « hybride ». Il s'agit d'une association des deux techniques précédentes, utilisée dans des situations spécifiques.

### 6.2.4 Quel traitement choisir

Afin de standardiser la prise en charge, un schéma de classification à visée interventionnelle (TASC II) a été créé pour les deux localisations principales : Aorto-iliaque (supra-inguinal) et Femoro-Poplitée (infra-inguinale) [2].

La classification, appelée TASC-II [2], regroupe les lésions à l'origine d'une APMI en 4 catégories (Type A, B, C, D) selon la gravité et selon le type de traitement le plus approprié.

- Type A : Lésions avec un très bon pronostic, normalement traitées de façon endovasculaire.
- Type B : Lésions avec lesquelles une approche endovasculaire donne des résultats suffisamment bons pour être le traitement de 1<sup>er</sup> choix. Si d'autres lésions nécessitant une ouverture chirurgicale sont présentes dans la même région, l'approche chirurgicale sera préférée.
- Type C : Lésions pour lesquelles une approche chirurgicale produit suffisamment de bénéfices à long terme (en terme de résultats) pour la préférer à la technique endovasculaire, celle-ci étant réservée aux patients chez lesquels une opération « ouverte » présente un risque trop élevé.

- **Type D** : Lésions pour lesquelles une approche endovasculaire ne donne pas de résultats assez satisfaisants pour la définir l'approche de 1<sup>er</sup> choix.

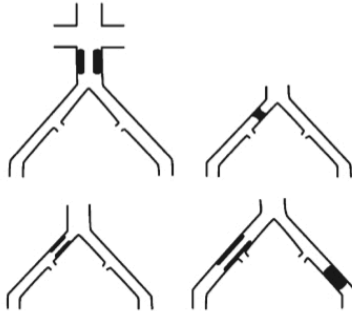
Type A lesions

- Unilateral or bilateral stenoses of CIA
- Unilateral or bilateral single short ( $\leq 3$  cm) stenosis of EIA



Type B lesions:

- Short ( $\leq 3$ cm) stenosis of infrarenal aorta
- Unilateral CIA occlusion
- Single or multiple stenosis totaling 3–10 cm involving the EIA not extending into the CFA
- Unilateral EIA occlusion not involving the origins of internal iliac or CFA



Type C lesions

- Bilateral CIA occlusions
- Bilateral EIA stenoses 3–10 cm long not extending into the CFA
- Unilateral EIA stenosis extending into the CFA
- Unilateral EIA occlusion that involves the origins of internal iliac and/or CFA
- Heavily calcified unilateral EIA occlusion with or without involvement of origins of internal iliac and/or CFA



Type D lesions

- Infra-renal aortoiliac occlusion
- Diffuse disease involving the aorta and both iliac arteries requiring treatment
- Diffuse multiple stenoses involving the unilateral CIA, EIA, and CFA
- Unilateral occlusions of both CIA and EIA
- Bilateral occlusions of EIA
- Iliac stenoses in patients with AAA requiring treatment and not amenable to endograft placement or other lesions requiring open aortic or iliac surgery

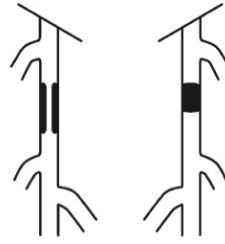


**Fig. 11:** Classification TASC II des lésions aorto-iliques

CIA = Common Iliac Artery, EIA = External Iliac Artery, CFA = Common Femoral artery, AAA = Abdominal Aortic Aneurysm [2]

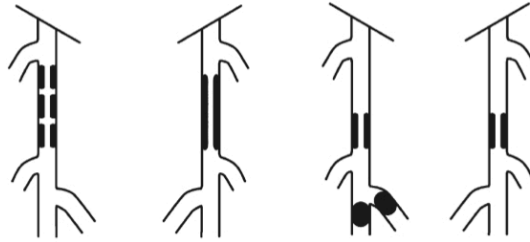
#### Type A lesions

- Single stenosis  $\leq 10$  cm in length
- Single occlusion  $\leq 5$  cm in length



#### Type B lesions:

- Multiple lesions (stenoses or occlusions), each  $\leq 5$  cm
- Single stenosis or occlusion  $\leq 15$  cm not involving the infrageniculate popliteal artery
- Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass
- Heavily calcified occlusion  $\leq 5$  cm in length
- Single popliteal stenosis



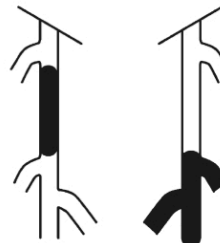
#### Type C lesions

- Multiple stenoses or occlusions totaling  $>15$  cm with or without heavy calcification
- Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions



#### Type D lesions

- Chronic total occlusions of CFA or SFA ( $>20$  cm, involving the popliteal artery)
- Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels



**Fig. 12:** Classification TASC II des lésions fémoro-poplitées  
CFA = Common Femoral Artery, SFA = Superficial Femoral Artery [2]

#### En résumant :

- Pour les lésions uniques, courtes et proximales (= TASC A et B) : le traitement endovasculaire est préféré.
- Pour les lésions multiples, longues, situées aux bifurcations et pour les occlusions (= TASC C et D) : le traitement chirurgical (pontage) est préféré.

En règle générale, dans les situations où les deux approches sont envisageables, la technique endovasculaire est privilégiée (1<sup>er</sup> choix) par rapport au traitement chirurgical (niv. d'évidence B) en raison d'un succès opératoire et d'un pronostic à long terme similaires mais d'une durée d'hospitalisation et d'un taux de morbidité et mortalité souvent plus bas [1, 2, 36].

### 6.3 Surveillance

Après chaque acte de revascularisation, quelque soit la stratégie utilisée, une surveillance basée sur un examen clinique et une mensuration de l'ABI réguliers est



obligatoire. Le but est d'arriver à détecter le plus précocement possible toute complication postopératoire ou tout autre problème, de sorte à pouvoir agir rapidement et améliorer le pronostic vital et du matériel (i.e. stent, pontage)[2, 3].

De plus, de médicaments antiplaquettaires (et plus rarement des anticoagulants) sont systématiquement proposée dans le cadre d'une revascularisation. En plus de leur effet préventif cardiovasculaire, ces substances ont la particularité d'améliorer la « perméabilité » (patency rate) du vaisseau après une opération. Il existe une recommandation de classe IIb pour la prescription d'anticoagulants oraux (anti-vitaminique K) suite à un bypass autologue infra-inguinal ainsi qu'une recommandation de classe I pour la prescription d'antiagrégants plaquettaires suite à une angioplastie (PTA) ou à un bypass infra-inguinal [3].

## 7. Le registre REPARMI

### 7.1 Justification (pourquoi un registre?)

Comme décrit dans la première partie, le problème principal concernant les patients artériopathes réside dans le fait que les données disponibles ont été, pour la plupart, extrapolées à partir d'études centrées sur d'autres populations à risque de maladies cardiovasculaires (patients avec ischémie cérébrale, infarctus, diabétiques, etc). De plus, les données actuellement disponibles sur l'histoire naturelle des patients artériopathes sont anciennes et très limitées. D'autre part, aucune donnée concernant l'APMI n'existe au niveau de la population suisse.

En raison de ces arguments, le meilleur moyen méthodologique et éthique d'étudier l'épidémiologie, les facteurs de risque, la prise en charge de l'APMI ainsi que le devenir des patients est un registre prospectif avec un suivi au long cours. C'est sur la base de ces objectifs que le registre REPARMI (REgistre des Patients avec ARTériopathie oblitérante des Membres Inférieurs) a été conçu. L'étude se développera en deux phases: une première phase pilote, locale, limitée au CHUV, et une deuxième phase pendant laquelle l'étude s'élargira à d'autres régions suisses.

### 7.2 Objectifs du registre

Les principaux objectifs du registre REPARMI sont:

- Obtenir des données concernant l'APMI au niveau de la population suisse, inexistantes jusqu'à maintenant.
- Etudier l'histoire naturelle des patients atteints d'APMI par le biais d'un suivi à long terme (5 ans), en élargissant ainsi le spectre de connaissances, aujourd'hui encore restreint, concernant le devenir médical de ces patients.
- Etablir l'influence que l'APMI a sur la qualité de vie des patients.
- Etudier les facteurs de risque individuels de l'APMI et les différents modes de prise en charge médicale qui influencent l'évolution clinique des patients artériopathes.
- Etablir une stratification du risque pour chaque patient afin d'améliorer la qualité de la prise en charge.
- Connaître l'incidence d'événements cliniques majeurs, tels que:
  - Recours à des gestes de revascularisation ou d'amputation.
  - Occlusion ou sténose post-revascularisation et ses facteurs de risque.
  - Complications hémorragiques liées au traitement médicamenteux ou non.
  - Morbidité cardiovasculaire.
  - Mortalité cardiovasculaire et totale.
- Etablir quels sont les facteurs et les événements qui nécessitent un recours aux soins et qui engendrent les coûts de la santé lors de la prise en charge d'une APMI. Cette analyse des coûts permettra d'améliorer la prise en charge de l'APMI.
- Etudier les comorbidités liées aux facteurs de risque de l'APMI (i.e. maladie thromboembolique veineuse, cancer, etc.)

En suivant de manière prospective chaque patient avec APMI, il sera possible de mettre en évidence des corrélations entre des styles de vie, des facteurs personnels et génétiques, des différentes prises en charge et l'histoire naturelle des malades. Cette étude permettra donc à l'avenir d'apprécier dès le début la sévérité de chaque cas et d'améliorer la prise en charge, en sachant que certaines co-morbidités, certains styles de vie, certaines valeurs dans le sang ou autre sont des facteurs de risque pour une mauvaise évolution de la maladie.

Un registre similaire a déjà été créé au niveau international (REACH)[41]. Un grand nombre de patients à risque de, ou avec, athérombose ont été suivis pendant 18-24 mois afin de mettre en évidence l'impact des différents facteurs de risque (classiques et nouveaux) sur la prévalence des accidents ischémiques cardiovasculaires. Il se base sur les mêmes principes que le REPARMI, vu qu'il s'agit aussi d'une étude prospective et observationnelle, mais il prend en considération uniquement les facteurs de risque, alors que dans le REPARMI nous considérerons également les médicaments utilisés, le type d'intervention effectuée, les complications survenues, les comorbidités, etc. de manière à pouvoir établir des liens entre ces éléments et l'évolution de la maladie.

### 7.3. Plan général

Le registre REPARMI est une étude observationnelle avec inclusion prospective, consécutive et non sélectionnée de patients avec APMI. Le suivi des patients inclus dans l'étude est prévu sur 5 ans.

A l'aide d'une base de données expressément conçue, des informations seront enregistrées concernant: l'anamnèse (i.e. comorbidités, facteurs de risque, traitement actuel), l'examen physique, les examens vasculaires ainsi que les traitements effectués (conservatifs ou interventionnels), les contrôles de suivi et les éventuelles complications (i.e. sténose ou occlusion, complications hémorragiques, événements cardiovasculaires, décès). Puisque il s'agit d'une étude observationnelle, aucune variation concernant la prise en charge habituelle des patients artériopathes n'est prévue (i.e. médicaments, réhabilitation vasculaire, éventuelle revascularisation, etc.).

### 7.4. Sélection et recrutement des sujets

Tous les patients, hospitalisés ou ambulatoires, admis au CHUV, ayant une APMI confirmée, sans antécédents de gestes de revascularisation seront évalués par les investigateurs en tant que candidats potentiels à l'étude.

#### 7.4.1. Critères d'inclusion

- Patients avec APMI :
  - Index de pression cheville/bras (ABI)  $\leq 0.90$
  - Index de pression orteil/bras (TBI)  $< 0.70$
- Age  $> 18$  ans
- Consentement écrit pour participer à l'étude

#### 7.4.2. Critères d'exclusion

- Absence de capacité de discernement
- Impossibilité d'accéder aux contrôles du suivi
- Antécédents de revascularisation
- Ischémie aiguë

#### 7.4.3. Recrutement des patients

Le recrutement sera réalisé par les médecins angiologues ou chirurgiens vasculaires ou radiologues.

Différents scénarios seront possibles mais il faut signaler le rôle clé de l'angiologue qui représente le trait d'union entre les différents spécialistes :

- Patients adressés à la consultation d'Angiologie
- Patients asymptomatiques avec une découverte fortuite d'APMI (i.e. dépistage lors d'une maladie coronarienne, etc.)
- Patients avec ischémie aiguë-subaiguë et pour l'aiguillage des Urgences en Chirurgie ou en Radiologie Interventionnelle
- Patients adressés directement aux radiologues interventionnels et/ou aux chirurgiens vasculaires par le médecin traitant ou l'angiologue en ville

## 7.5 Méthodes d'investigation

Au moment de l'inclusion dans l'étude, une récolte des données épidémiologiques et cliniques de base est effectuée auprès des patients et dans leur dossier médical. De plus, d'autres informations concernant la qualité de vie des patients sont récoltées avec l'aide de l'infirmière de recherche par le biais de deux questionnaires différents, l'un spécifiquement conçu pour les artériopathes et l'autre plus général consacré à tous les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire

Pendant les 5 ans suivants, tous les patients présents dans le registre vont être soumis à des contrôles angiologiques périodiques pendant lesquels une anamnèse spécifique (avec questionnaire), une lecture du dossier médical, un examen physique, des examens vasculaires et une prise de sang sont effectués. En plus d'un bilan biologique standard (i.e. glycémie, bilan lipidique, paramètres inflammatoires, etc.), d'autres examens sanguins sont réalisés lors de la prise de sang, avec notamment des analyses de gènes impliqués dans l'inflammation et la coagulation dans le but de mieux comprendre les processus à la base du développement de l'APMI, de ses complications et de son évolution post-revascularisation.

À l'aide d'une base de données expressément conçue, toutes ces informations sont enregistrées, concernant: l'anamnèse (i.e. comorbidités, facteurs de risque, traitement actuel, péjoration de la symptomatologie), l'examen physique, les examens vasculaires (i.e. Duplex artériel des MI, évaluation de l'ABI et du TBI, test d'effort de 6 min, etc.), les traitements effectués (conservatifs ou interventionnels), les contrôles de suivi et les éventuelles complications (i.e. sténose ou occlusion, complications hémorragiques, événements cardiovasculaires, décès).

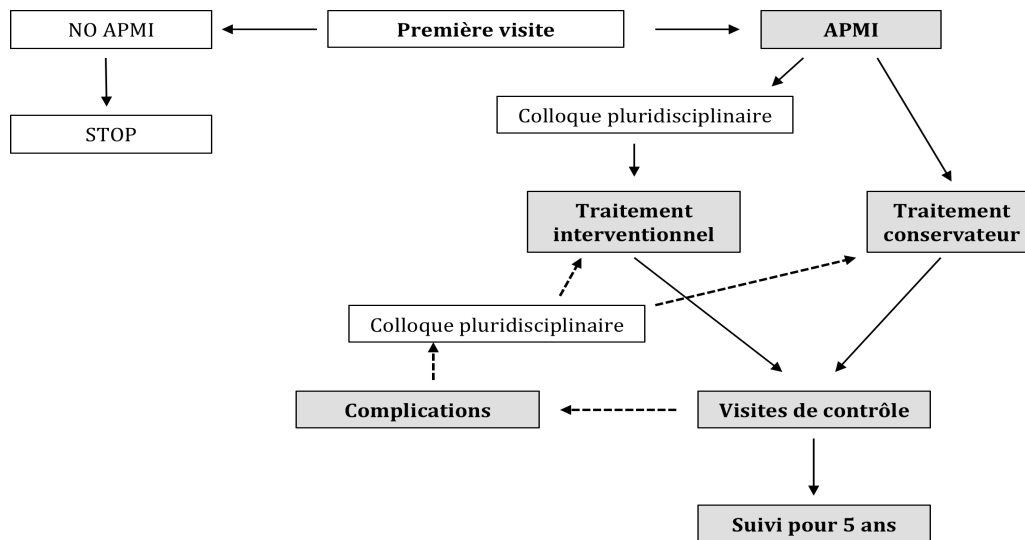


Fig. 13: Déroulement du registre REPARMI

### 7.5.1. Visites angiologiques

Il peut s'agir de la première visite (qui correspond à la première fois que le patient est évalué) ou des visites périodiques de contrôle lors du suivi. Lors de chaque visite, une anamnèse détaillée à l'aide d'un questionnaire sera recueillie. Les patients vont également bénéficier d'un examen physique et de tous les examens vasculaires nécessaires.

#### 7.5.1.1. Questionnaire

Evaluation de facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, histoire familiale), antécédents personnels et familiaux

de maladies cardiovasculaires (infarctus, accidents cérébrovasculaire, artériopathie MI, maladie thromboembolique veineuse), maladies concomitantes et traitements actuels.

#### **7.5.1.2. Examen physique**

- Poids, taille, fréquence cardiaque, tension artérielle humérale bilatérale
- Présence ou absence de pouls périphériques et de souffles aux MI
- Présence ou absence de gradient thermique, troubles trophiques, œdèmes des MI

#### **7.5.1.3. Examen vasculaire**

- Duplex artériel des MI
- Doppler artériel des MI avec évaluation de l'index de pression cheville/bras
- Pléthysmographie gros orteil avec évaluation de l'index de pression orteil/bras
- Tension partielle oxygène transcutanée
- Test d'effort, test des 6 minutes

#### **7.5.2. Traitement conservateur**

Seront détaillés les traitements médicaux (anticoagulants, antiagrégants, prostacycline, statines, etc.), exercice physique (type et durée d'exercice, p.e. entraînement à la marche) et la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

#### **7.5.3. Traitement interventionnel**

Seront détaillés:

- Angioplastie et stenting (artère dilatée, type de ballon, nombre et type de stent, etc.)
- Pontage (localisation du pontage, type de pontage, etc.)
- Thrombectomie/embolectomie
- Thrombolyse (type, durée, etc.)
- Geste hybride
- Stimulateur médullaire
- Autres gestes chirurgicaux (inclus amputation)

#### **7.5.4. Événements vasculaires majeurs**

Seront détaillés:

- Sténose, occlusion d'un pontage/stent
- Amputation
- Complications hémorragiques
- Événements thromboemboliques artériels et veineux
- Événements cardio-vasculaires
- Péjoration de l'artériopathie (i.e. changement de classe selon Fontaine, péjoration des paramètres vasculaires, diminution du périmètre de marche)
- Autres complications
- Décès pour cause cardiovasculaire ou autres raisons

#### **7.5.5. Biobanque**

Différentes analyses biologiques seront effectuées à l'inclusion et lors de la survenue d'une complication. Différentes analyses de routine et des analyses de gènes liés à l'inflammation et à la coagulation (c.f. tableau ) seront réalisées afin de mieux comprendre les mécanismes qui induisent et favorisent l'artériopathie et ses complications, ainsi que son évolution clinique même après revascularisation. De plus, si le patient donne son accord, un échantillon de sang et de cellules (5 ml) sera prélevé et conservé pendant 20 ans pour la réalisation de potentielles analyses génétiques ultérieures. Les échantillons biologiques seront conservés dans le service d'angiologie du CHUV expérimenté dans le maniement et la conservation de matériel biologique sanguin. La confidentialité des patients de l'étude et un stockage optimal du matériel

biologique, sera observé selon les recommandations de l'Académie Suisse des Sciences Médicales et les directives générales sur les biobanques établis par le CHUV.

Variable	Prise de sang : timing
<b>Hématologie et hémostase</b>	
Formule sanguine simple	Inclusion et si complication
Microparticules	Inclusion et si complication
PFA100	Inclusion et si complication
Activité plaquettaire	
<b>Chimie</b>	
Créatinine	Inclusion et si complication
hsPRC	Inclusion et si complication
Oxydative stress marker	
<b>Analyse génétique</b>	Inclusion

*Fig. 14:* Analyses de laboratoire prévues

## 7.6 Calendrier du registre

Récolte de données	Mois de l'étude										
	J0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Evaluation angiologique	x	x	x		x		x		x		x
Prélèvement sang	x		x		x		x		x		x
Entretien téléphonique				x		x		x		x	
Lecture du dossier médical du patient	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evaluation qualité de vie	x	x	x		x		x		x		x
Evaluation des coûts			x		x		x		x		x

*Fig. 15:* Calendrier de suivi, des examens et de la récolte de données pendant 5 ans

## 8. Conclusions

L'APMI est une pathologie en pleine expansion dans tous les Pays industrialisés en raison du mode de vie et du vieillissement de la population. Bien qu'elle soit peu connue au sein de la population générale, l'APMI est une pathologie associée à un risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires très élevé.

De plus, nos données actuelles concernant cette pathologie proviennent essentiellement d'études ayant investigué d'autres populations à risque de maladies cardiovasculaires et non spécifiquement les artériopathes. Il est donc nécessaire d'améliorer nos connaissances de l'APMI principalement en ce qui concerne son histoire naturelle et sa prise en charge. En ce sens, le registre REPARMI, qui permet d'évaluer d'une façon prospective et avec un suivi au long cours des patients artériopathes, jouera un rôle clé dans un futur proche.

## 9. Références

- 1 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, 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*. 2006; 113: e463-654.
- 2 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: S5-67.
- 3 Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, 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*. 2011; 32: 2851-906.
- 4 Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, 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*. 2013; 382: 1329-40.
- 5 Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009; 120: 2053-61.
- 6 Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004; 110: 738-43.
- 7 Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297: 1197-206.
- 8 Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart*. 2014; 100: 414-23.
- 9 American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3333-41.
- 10 Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1981-7.
- 11 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-357.
- 12 Shamma NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3: 229-34.
- 13 European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the

- European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769-818.
- 14 Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 363-9.
  - 15 O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004; 109: 320-3.
  - 16 Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*. 2005; 112: 2703-7.
  - 17 Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21: 279-85.
  - 18 Shankar A, Li J, Nieto FJ, Klein BE, Klein R. Association between C-reactive protein level and peripheral arterial disease among US adults without cardiovascular disease, diabetes, or hypertension. *Am Heart J*. 2007; 154: 495-501.
  - 19 Li J, Li JJ, Li Q, Li Z, Qian HY. A rational connection of inflammation with peripheral arterial disease. *Med Hypotheses*. 2007; 69: 1190-5.
  - 20 Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 42 Suppl 2: S4-12.
  - 21 Martini R, Andreozzi GM, Deri A, Cordova R, Zulian P, Scarpazza O, et al. Amputation rate and mortality in elderly patients with critical limb ischemia not suitable for revascularization. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24: 24-7.
  - 22 Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2198-206.
  - 23 Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD002784.
  - 24 Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 182: 201-9.
  - 25 Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Pagoto SL, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med*. 2010; 15: 361-9.
  - 26 Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 197-208.
  - 27 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126: 2890-909.
  - 28 Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006; 11: 29-33.
  - 29 Calanca L, Pellegrin M, Mazzolai L. [Physical activity and peripheral arterial obstructive disease]. *Rev Med Suisse*. 2010; 6: 278-81.
  - 30 Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD000990.
  - 31 Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2008; 47: 117-22.



- 32 De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 50: 238-63.
- 33 Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2020-45.
- 34 Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849-60.
- 35 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1706-17.
- 36 Lam CG, RT. Vatakencherry, G. Katzen, B. Iliac artery revascularization: overview of current interventional therapies. *Interventional Cardiology.* 2010; 2: 851-9.
- 37 White CJ, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review. *Circulation.* 2007; 116: 2203-15.
- 38 Vandeweyer D, Verbist J, Bosiers M, Deloose K, Peeters P. Choice of stent in iliac occlusive disease. *Interv Cardiol.* 2011; 3: 373-9.
- 39 Jamshidi P, Mahmoody K, Erne P. Covered stents: a review. *Int J Cardiol.* 2008; 130: 310-8.
- 40 Ma XW, T. ; Robich, M.P. Drug-eluting Stent Coatings. *Interv Cardiol.* 2012; 4: 73-83.
- 41 Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, 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.* 2006; 151: 786 e1-10.