



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Recommandations pour la pratique clinique**

**Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante  
athéroscléreuse des membres inférieurs  
(indications médicamenteuses, de revascularisation  
et de rééducation)**

**Avril 2006**

**Argumentaire**

**Service des recommandations professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en avril 2006.

**Haute Autorité de santé (HAS)**

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2006. Haute Autorité de santé (HAS)



## SOMMAIRE

---

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>MÉTHODE DE TRAVAIL</b> .....	<b>5</b>
<b>I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RPC</b> .....	<b>5</b>
<b>II. ADAPTATION DE LA MÉTHODE POUR LES PRÉSENTES RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>6</b>
II.1. Synthèse quantitative de la littérature .....	8
II.2. Expertise du groupe de travail.....	8
<b>III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>8</b>
III.1. Recherche documentaire en vue de la synthèse quantitative des données actuelles disponibles de la science réalisée spécifiquement pour la présente RPC .....	8
III.2. Recherche documentaire complémentaire réalisée par la HAS.....	14
<b>ARGUMENTAIRE – 1<sup>RE</sup> PARTIE : SYNTHÈSE QUANTITATIVE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>15</b>
<b>I. PRÉSENTATION DE LA SYNTHÈSE QUANTITATIVE</b> .....	<b>15</b>
I.1. Critères de sélection des essais.....	15
I.2. Analyse quantitative et expression des résultats.....	16
<b>II. LECTURE CRITIQUE D'UNE MÉTA-ANALYSE D'ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>17</b>
II.1. Introduction.....	17
II.2. Principe .....	17
II.3. Les méthodes statistiques .....	17
<b>III. LISTE DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CONSIDÉRÉES</b> .....	<b>19</b>
<b>IV. RÉSULTATS DE LA SYNTHÈSE QUANTITATIVE</b> .....	<b>19</b>
<b>ARGUMENTAIRE – 2<sup>E</sup> PARTIE : CONTRIBUTION DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	<b>36</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>36</b>
I.1. Limites du thème traité dans la RPC.....	36
<b>II. PATIENT ASYMPTOMATIQUE</b> .....	<b>40</b>
II.1. Dépistage précoce .....	40
II.2. Méthodes diagnostiques .....	42
II.3. Conséquences du diagnostic .....	47
<b>III. CLAUDICATION</b> .....	<b>51</b>
III.1. Objectifs de la prise en charge .....	52
III.2. Traitements symptomatiques médicamenteux.....	60
III.3. Chirurgie et traitements endovasculaires .....	64

<b>III.4. Réadaptation</b> .....	<b>67</b>
<b>III.5. Crénothérapie</b> .....	<b>71</b>
<b>III.6. Éducation du patient</b> .....	<b>75</b>
<b>IV. ISCHÉMIE PERMANENTE</b> .....	<b>75</b>
<b>IV.1. Objectifs de la prise en charge de l'ischémie permanente et de l'ischémie critique</b> .....	<b>75</b>
<b>IV.2. Inventaire préthérapeutique</b> .....	<b>76</b>
<b>IV.3. Chirurgie et endovasculaire</b> .....	<b>76</b>
<b>V. AMPUTATION</b> .....	<b>77</b>
<b>V.1. Objectifs de la prise en charge</b> .....	<b>77</b>
<b>V.2. Inventaire préthérapeutique</b> .....	<b>78</b>
<b>V.3. Réadaptation</b> .....	<b>78</b>
<b>VI. ISCHÉMIE AIGUË</b> .....	<b>82</b>
<b>VII. POPULATIONS SPÉCIFIQUES</b> .....	<b>83</b>
<b>VII.1. Particularités de l'AOMI chez les sujets âgés</b> .....	<b>83</b>
<b>VII.2. Le patient diabétique</b> .....	<b>88</b>
<b>PARTICIPANTS</b> .....	<b>100</b>
<b>FICHE DESCRIPTIVE</b> .....	<b>103</b>

## ABRÉVIATIONS

---

AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARM	angiographie par résonance magnétique
CI	claudication intermittente
ES	<i>effect size</i> (amplitude de l'effet)
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMC	index de masse corporelle
IPS	index de pression systolique
NdP	niveau de preuve
PAS	pression artérielle systolique
ROT	rapport d'oxygénation tissulaire
TcPO <sub>2</sub>	pression transcutanée en oxygène
TDMH	tomodensitométrie hélicoïdale

---

## MÉTHODE DE TRAVAIL

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RPC

Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) sont élaborées par la HAS suivant le document méthodologique publié par l'Anaes en 1999. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, sont consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations sont rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels représentés au sein des groupes de travail et de lecture.

Le groupe de travail est constitué en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprend un président, qui en coordonne les travaux, et un chargé de projet, qui identifie, sélectionne, analyse et synthétise la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations. Une première version des recommandations est discutée et élaborée avec le groupe de travail.

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique (NdP). Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail propose, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le NdP des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau ci-dessous). En l'absence de référence à des données publiées, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de la première version des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture sont analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction de la version finale des recommandations.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique. Les recommandations sont ensuite discutées par la commission recommandations pour l'amélioration des pratiques de la HAS et validées par le Collège de la HAS avant qu'elles soient rendues publiques.

**Tableau.** Gradation des recommandations.

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)</b>	<b>Grade des recommandations</b>
<b>Niveau de preuve 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b> Preuve scientifique établie
<b>Niveau de preuve 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	<b>B</b> Présomption scientifique
<b>Niveau de preuve 3</b> Études cas-témoins	<b>C</b> Faible niveau de preuve
<b>Niveau de preuve 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

---

## **II. ADAPTATION DE LA MÉTHODE POUR LES PRÉSENTES RECOMMANDATIONS**

Le travail a été débuté par l'Anaes, puis poursuivi et finalisé par la HAS.

Le comité d'organisation a établi la liste de questions suivante, destinée au groupe de travail.

### **1) Patient asymptomatique**

- ◆ Pourquoi dépister l'AOMI au stade asymptomatique ?
- ◆ Comment dépister l'AOMI asymptomatique ?
- ◆ Quelle prise en charge pour le patient asymptomatique ?

### **2) Claudication intermittente**

- ◆ Objectifs de la prise en charge  
Quels sont ses objectifs systémiques ?  
Quels sont ses objectifs spécifiques aux membres inférieurs ?
- ◆ Inventaire préthérapeutique  
Faut-il toujours un écho-Doppler artériel des membres inférieurs ?  
Quand réaliser une artériographie ?
- ◆ Traitements médicamenteux  
Quelle est la place des ant Claudicants ?  
Quelle est la place des associations d'anti-athéromateux ?
- ◆ Revascularisation  
Quelles sont les indications pour une revascularisation ?  
Quelles sont les indications respectives de la chirurgie ouverte et des méthodes endovasculaires de revascularisation ?  
La chirurgie sous-gonale a-t-elle des indications ?  
Faut-il traiter les sténoses et occlusions de la fémorale superficielle ?  
Faut-il un suivi pour les revascularisations d'artères proximales ?
- ◆ Rééducation  
Place et modalités des programmes d'entraînement à la marche  
Nature et place des autres modes de prise en charge



- ◆ Éducation

Quels sont les cibles et objectifs de l'éducation thérapeutique à ce stade de la maladie ?

### 3) Ischémie permanente

- ◆ Objectifs de la prise en charge

Que signifient les termes d'ischémie permanente et d'ischémie critique ?

Quels sont les enjeux de la prise en charge ?

- ◆ Quel inventaire préthérapeutique faut-il réaliser, et selon quelles modalités ?

Faut-il toujours une artériographie ?

Comment explorer la microcirculation ?

- ◆ Traitements médicamenteux

Quelle est la place des vasoactifs ?

Quelle est la place des prostaglandines ?

- ◆ Revascularisation

Quelles sont les indications pour une revascularisation ?

Quelles sont les indications respectives de la chirurgie ouverte et des méthodes endovasculaires de revascularisation ?

Jusqu'où prendre des risques ?

Quelles modalités et fréquence de suivi des pontages distaux ?

- ◆ Rééducation

Quels objectifs lui fixer ?

Quelles modalités sont adaptées à ce stade ?

### 4) Amputation

- ◆ L'amputation

Quand est-elle indiquée ?

Quel niveau d'amputation ?

Prise en charge de l'amputé

Quels en sont les objectifs ?

- ◆ Place et nature du traitement médicamenteux

- ◆ Réadaptation

Comment préparer au mieux le patient avant l'amputation ?

Quelles modalités pour la réadaptation après l'amputation ?

Quel appareillage ?

Par rapport à la méthode RPC de référence, la recherche documentaire et l'analyse de la littérature ont été réalisées avec les adaptations décrites ci-après.

Le groupe de travail comprenait notamment un président et deux méthodologistes, qui ont supervisé l'identification, la sélection, l'analyse et la synthèse de la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Les données des essais cliniques sélectionnés directement ou au travers de méta-analyses préexistantes ont fait l'objet d'une méta-analyse spécifiquement réalisée à la demande de l'Anaes par le service de pharmacologie clinique, EA 3736, faculté R.T.H. Laennec de Lyon, sous la direction du P<sup>f</sup> Jean-Pierre Boissel, afin d'apporter des éléments de réponse quantifiés aux questions posées au groupe de travail.

Les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues étaient le français et l'anglais.

L'argumentaire de ces recommandations est fait de deux parties construites successivement avec des objectifs complémentaires et selon des procédures adaptées au but recherché :

- une synthèse quantitative (méta-analyse) des essais réalisés en cas d'AOMI ;
- une expertise complémentaire des experts réunis au sein du groupe de travail.

## **II.1. Synthèse quantitative de la littérature**

Une revue systématisée de la littérature a permis d'identifier les publications d'essais cliniques comparatifs concernant les différentes stratégies thérapeutiques de l'artériopathie des membres inférieurs. À la suite d'une sélection critique rigoureuse de ces publications une méta-analyse a été effectuée pour chaque stratégie thérapeutique. L'ensemble des données pertinentes et des conclusions de ces méta-analyses a été présenté au groupe de travail. À partir de ces données, celui-ci a pu établir une première série de recommandations, basées sur des données d'un niveau de preuve élevé, répondant à une partie des questions posées.

## **II.2. Expertise du groupe de travail**

À l'issue de cette première étape, des membres du groupe de travail ont élaboré des synthèses des données et de l'état de l'art sur les questions restées sans réponse, soit en raison de l'absence de données sources d'une qualité méthodologique suffisante, soit parce que le résultat de la méta-analyse n'était pas statistiquement significatif. Le groupe de travail a discuté, révisé puis adopté consensuellement chacun de ces textes, et a formulé des recommandations complémentaires, basées sur un accord consensuel.

L'ensemble du travail a été accepté par les signataires du document, membres du groupe de travail et du groupe de lecture.

## **III. RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

### **III.1. Recherche documentaire en vue de la synthèse quantitative des données actuelles disponibles de la science réalisée spécifiquement pour la présente RPC**

Deux bases de données bibliographiques ont été utilisées (cf. *infra*). Aucune recherche dans les actes des congrès, des études non publiées ou des études publiées dans une autre langue que l'anglais ou le français n'a été effectuée. De même, aucun contact avec les auteurs ou les promoteurs n'a été pris.

D'abord, la recherche documentaire a comporté la recherche des méta-analyses publiées, et des essais cliniques randomisés réalisés dans le domaine de l'artériopathie des membres inférieurs. Pour les méta-analyses publiées, à chaque fois que cela a été possible les méta-analyses avec le label « Cochrane » (*The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) ont été privilégiées en raison de l'exhaustivité de leur recherche des essais disponibles dans le domaine d'intérêt considéré.

La recherche des essais cliniques randomisés, item par item, a été effectuée à partir de la base Medline (*National Library of Medicine*). Une étape de présélection par la lecture des titres et résumés a éliminé les publications qui n'étaient pas clairement des méta-analyses ou des essais cliniques randomisés, ou qui ne correspondaient pas aux comparaisons ou aux pathologies retenues dans le projet.

Une recherche à travers les références des articles, ouvrages de référence et études institutionnelles, a permis de vérifier qu'aucun essai clinique important du domaine n'avait été omis.

Enfin, une recherche des essais cliniques randomisés en cours a été effectuée en utilisant les bases suivantes (disponibles à l'adresse : *Current Controlled Trials Ltd*, Middlesex House, 34-42 Cleveland Street, London W1T 4LB, UK, <http://www.controlled-trials.com>) :

- *Action Medical Research*
- *Medical Research Council (UK)*
- *NHS Trusts Clinical Trials Register*
- *National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme (HTA)*
- *British Heart Foundation*
- *National Health Service Research and Development Programme 'Time-Limited' National Programmes*
- *CTSU - trials being randomized by the Clinical Trial Service Unit, Oxford*
- *National Health Service Research and Development Regional Programmes*
- *National Institutes of Health (NIH) - records held on NIH ClinicalTrials.gov website.*
- *Cardiosource*
- *National Research Register (UK)*
- *GlaxoSmithKline*
- *Schering Health Care Limited*
- *Hong Kong Health Services Research Fund*
- *Sir Jules Thorn Charitable Trust*
- *South Australian Network for Research on Ageing*
- *The Health Foundation*
- *US Department of Veterans Affairs Co-operative Studies Program*

### III.1.1. Principes de la recherche documentaire

Deux bases de données ont été considérées : Medline (*National Library of Medicine*) et la *Cochrane Library* (2003, issue 4).

Les équations de recherche utilisées comportent 3 parties concernant :

- les essais cliniques randomisés ;
- la pathologie ;
- la thérapeutique.

Les équations de requête standard, dont la syntaxe est spécifique à chacune des bases de données considérées, regroupent les termes susceptibles d'extraire :

- les essais cliniques [« *randomised clinical trials* », « *controlled clinical trials* », « *double-blind procedure* », etc.] ;
- effectués dans le domaine des artériopathies des membres inférieurs [« *intermittent claudication* », « *peripheral vascular disease* », « *amputation* », etc.].

Ainsi, chaque requête globale comprend :

- l'équation de requête standard ci-dessus (essais cliniques + artériopathies des membres inférieurs) ;
- à laquelle s'ajoute [opérateur AND] une requête spécifique à la thérapeutique [vasodilatateurs, anticoagulants, stratégies hypocholestérolémiantes, etc.].

À l'issue de cette recherche, les résultats non pertinents ont été éliminés :

- d'abord sur lecture des titres des articles ;
- puis sur la lecture des abstracts des articles.

Les résultats jugés pertinents ont ensuite été compilés dans une base de données gérée par le logiciel *Reference Manager*.





Thrombolytic therapy	((("thrombolytic therapy"[MeSH Terms]) OR "thrombolytic therapy"[All Fields]) AND requête standard
<b>Antiagrégants</b>	
Platelet aggregation inhibitors	((("platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms]) OR "platelet aggregation inhibitors"[All Fields]) AND requête standard
Aspirin	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin [All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND requête standard
Dipyridamole	((("dipyridamole"[MeSH Terms]) OR dipyridamole[All Fields]) OR dipyridamol[All Fields]) AND requête standard
Aspirin <i>versus</i> Pentoxifylline	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin[Substance Name]) OR aspirin [All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND ((pentoxifylline[Substance Name]) OR pentoxifylline[All Fields]) AND requête standard
Aspirin <i>versus</i> Indobufen	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin[All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND ((indobufen[Substance Name]) OR indobufen[All Fields]) AND requête standard
Aspirin <i>versus</i> Vitamin K Antagonists	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin [All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND "vitamin K"[All Fields] AND requête standard
Aspirin <i>versus</i> Low Molecular Weight Heparin	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin [All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND (("low molecular weight heparin"[MeSH Terms]) OR "low molecular weight heparin"[All Fields]) AND requête standard
Ticlopidine	((("ticlopidine"[MeSH Terms]) OR ticlopidine[All Fields]) OR ticlopidine[Substance Name]) AND requête standard
Clopidogrel	((("clopidogrel"[All Fields]) OR clopidogrel[Substance Name]) AND requête standard
Aspirin <i>versus</i> Prostaglandin	((("aspirin"[MeSH Terms]) OR aspirin[All Fields]) OR aspirine[All Fields]) AND ((("prostaglandin"[MeSH Terms]) OR prostaglandin[All Fields]) OR prostaglandine[All Fields]) AND requête standard
<b>Prostaglandines</b>	
Prostaglandin	((("prostaglandin"[MeSH Terms]) OR prostaglandin[All Fields]) OR prostaglandine[All Fields]) AND requête standard
Iloprost	((("iloprost"[MeSH Terms]) OR iloprost[All Fields]) AND requête standard
<b>Vitamine E</b>	
	((("vitamin E"[MeSH Terms]) OR "vitamin E"[All Fields]) AND requête standard
<b>Garlic (ail)</b>	
	((("garlic"[MeSH Terms]) OR garlic[All Fields]) AND requête standard
<b>Testostérone</b>	
	(((((("testosterone"[MeSH Terms]) OR testosterone[All Fields]) OR steroids[MeSH Terms]) OR steroids[All Fields]) OR "sex hormones"[MeSH Terms]) OR "sex hormones"[All Fields]) AND requête standard
<b>Homocystéine</b>	
	((("homocysteine"[MeSH Terms]) OR homocysteine[All Fields]) AND requête standard
<b>Exercice</b>	
	((("exercise"[MeSH Terms]) OR exercise[All Fields]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR "physical education and training"[MeSH Terms]) AND requête standard
Exercice <i>versus</i> chirurgie	(((((("surgery"[MeSH Terms]) OR surgery[All Fields]) OR grafts[MeSH Terms]) OR grafts[All Fields]) OR "saphenous vein"[MeSH Terms]) OR "saphenous vein"[All Fields]) OR bypass[All Fields]) AND (((("exercise"[MeSH Terms]) OR exercise[All Fields]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR "patient education"[MeSH Terms]) OR "physical education and training"[MeSH Terms]) AND requête standard
Exercice <i>versus</i> angioplastie	((("angioplasty"[MeSH Terms]) OR angioplasty[All Fields]) AND (((("exercise"[MeSH Terms]) OR exercise[All Fields]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR "patient education"[MeSH Terms]) OR "physical education and training"[MeSH Terms]) AND requête standard
Exercice <i>versus</i> antiagrégants plaquettaires	((("platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms]) OR "platelet aggregation inhibitors"[All Fields]) AND (((("exercise"[All Fields]) OR exercise[MeSH Terms]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR "patient education"[MeSH Terms]) OR "physical education and training"[MeSH Terms]) AND requête standard
Exercice <i>versus</i> pentoxifylline	((("pentoxifylline"[MeSH Terms]) OR pentoxifylline[All Fields]) AND (((("exercise"[MeSH Terms]) OR exercise[All Fields]) OR "exercise therapy"[MeSH Terms]) OR "patient education"[MeSH Terms]) OR "physical education and training"[MeSH Terms]) AND requête standard
<b>Thrombolyse <i>versus</i> chirurgie</b>	((("thrombolytic therapy"[MeSH Terms]) OR "thrombolytic therapy"[All Fields]) AND bypass[All Fields] AND requête standard
<b>Thromboendarterectomie <i>versus</i> chirurgie</b>	(((((("thromboendarterectomy"[MeSH Terms]) OR thrombectomy[MeSH Terms]) OR thrombectomy[All Fields]) OR embolectomy[MeSH Terms]) AND bypass[All Fields] AND requête standard
<b>Angioplastie <i>versus</i> chirurgie</b>	((("angioplasty"[MeSH Terms]) OR angioplasty[All Fields]) AND bypass[All Fields] AND requête standard
<b>Stimulation médullaire <i>versus</i> chirurgie</b>	(((((("spinal cord"[MeSH Terms]) OR "spinal cord"[All Fields]) OR "spinal column"[All Fields]) OR "epidural"[All Fields]) OR "electrical stimulation"[All Fields]) AND bypass[All Fields] AND requête standard
<b>Sympathectomie</b>	
	((("sympathectomy"[MeSH Terms]) OR sympathectomy[All Fields]) AND requête standard

---

<b>Pontage</b> Pontage veineux autologue <i>versus</i> pontage prothétique	((((autologous[All Fields]) OR graft[MeSH Terms]) OR graft[All Fields]) OR "blood vessel prosthesis"[MeSH Terms]) AND requête standard
<b>PTFE <i>versus</i> autre pontage</b>	(((polytetrafluoroethylene[MeSH Terms]) OR polytetrafluoroethylene[Substance Name]) OR polytetrafluoroethylene[All Fields]) OR "umbilical vein"[MeSH Terms]) AND requête standard (((polytetrafluoroethylene[MeSH Terms]) OR polytetrafluoroethylene[Substance Name]) OR polytetrafluoroethylene[All Fields]) OR "vein cuff"[All Fields]) AND requête standard
<b>Angioplastie</b>	(((polytetrafluoroethylene[MeSH Terms]) OR polytetrafluoroethylene[Substance Name]) OR polytetrafluoroethylene[All Fields]) AND ("polyethylene terephthalates »[MeSH Terms]) AND requête standard <u>((angioplasty[MeSH Terms]) OR angioplasty[All Fields]) AND requête standard</u>
Stents et Angioplastie	((stents[MeSH Terms]) OR stent*[All Fields]) AND ((angioplasty[MeSH Terms]) OR angioplasty[All Fields]) AND requête standard
<b>Endobrachythérapie et Angioplastie</b>	((brachytherapy[MeSH Terms]) OR endobrachytherapy[All Fields]) AND ((angioplasty[MeSH Terms]) OR angioplasty[All Fields]) AND requête standard
<b>Stimulation médullaire</b>	(((("spinal cord"[MeSH Terms]) OR "spinal cord"[All Fields]) OR "spinal column"[All Fields]) OR "epidural"[All Fields]) OR "electrical stimulation"[All Fields]) AND requête standard
<b>Niacine</b>	niacin[All Fields] AND requête standard
<b>Colestipol</b>	colestipol[All Fields] AND requête standard
<b>Huiles de poisson</b>	"fish oils"[All Fields] AND requête standard
<b>Hypolipémiants</b>	("lipids and antilipemic agents"[MeSH Terms]) AND requête standard
Statines	atorvastatin[All Fields] AND requête standard cerivastatin[All Fields] AND requête standard fluvastatin[All Fields] AND requête standard ((pravastatin[MeSH Terms]) OR pravastatin[All Fields]) AND requête standard ((simvastatin[MeSH Terms]) OR simvastatin[All Fields]) AND requête standard
Colestyramine	((colestyramine[MeSH Terms]) OR colestyramine[All Fields]) AND requête standard
Fibrates	fibrates[All Fields] AND requête standard
AG insaturés	(((("unsaturated fats"[MeSH Terms]) OR "unsaturated fats" [All Fields]) OR "lipids and antilipemic agents"[MeSH Terms]) AND requête standard

### III.1.3. Équations utilisées pour la recherche documentaire Cochrane

La base Cochrane ne référant que les essais cliniques randomisés, la requête standard se réduit aux termes relatifs à la description de la pathologie.

#### — Équation de requête standard

- 1 - peripheral vascular disease [MeSH Terms]
- 2 - artery occlusion [MeSH Terms]
- 3 - iliac artery [MeSH Terms]
- 4 - spinal cord ischemia [MeSH Terms]
- 5 - intermittent claudication [MeSH Terms]
- 6 - occlusion [All Fields]
- 7 - occlusive disease and lower extremity [All Fields]
- 8 - femoral artery [All Fields]
- 9 - popliteal artery [All Fields]
- 10 - iliac artery [All Fields]
- #9 OR #10 OR #11
- #6 OR #7
- #11 AND #12
- #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #13

#### — Équations de requête globales

- #14 AND antilipemic agents [MeSH Terms]
- #14 AND vasodilator agents [MeSH Terms]
- #14 AND anticoagulants [MeSH Terms]
- #14 AND fibrinolytic agents [MeSH Terms]
- #14 AND testosterone [MeSH Terms]

#14 AND homocysteine [MeSH Terms]

#14 AND embolectomy OR thrombectomy OR angioplasty OR transplants OR blood vessel prosthesis OR sympathectomy OR limb aslvage [MeSH Terms]

#14 AND exercise therapy [MeSH Terms]

### **III.2. Recherche documentaire complémentaire réalisée par la HAS**

Une veille documentaire sur les bases de données Medline, Embase et *Cochrane Library* a été conduite tout au long du projet jusqu'à mars 2005, à partir des mots clés : *peripheral vascular disease* OU *artery occlusion* OU *intermittent claudication*, et par surveillance des revues médicales suivantes : *Annals Of Internal Medicine*, *Archives Of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *Concours Médical*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal Of Medicine*, *Presse Médicale*, *Revue du Praticien*, *Revue de Médecine Interne*, *Revue Prescrire*.



---

## ARGUMENTAIRE – 1<sup>RE</sup> PARTIE : SYNTHÈSE QUANTITATIVE DE LA LITTÉRATURE

---

Cette somme de méta-analyses a été réalisée à la demande de l'Anaes par le service de pharmacologie clinique, EA 3736, faculté R.T.H. Laennec de Lyon, sous la direction du P<sup>f</sup> Jean-Pierre Boissel.

### I. PRÉSENTATION DE LA SYNTHÈSE QUANTITATIVE

#### I.1. Critères de sélection des essais

Pour chaque synthèse, les critères de sélection des essais cliniques sont les suivants :

- allocation aléatoire des traitements, masquée ou non ;
- critère de jugement clinique ;
- suivi des patients réalisé en double, en simple aveugle ou en ouvert ;
- durées de suivi et de traitement des patients pertinentes ;
- taux de perdus de vue  $\leq 10$  %.

##### I.1.1. Type de patients concernés

Les patients inclus dans les essais cliniques présentent une symptomatologie fonctionnelle ou physique d'artériopathie des membres inférieurs, aiguë ou chronique d'origine athérosclérotique. Le diagnostic d'artériopathie oblitérante par athérosclérose a été généralement vérifié par un examen artériographique ou Doppler ou ultrasonographique.

##### I.1.2. Type des thérapeutiques concernées

Il s'agit des thérapeutiques préventives de l'évolution locale ou du risque cardio-vasculaire associé à l'athérosclérose des membres inférieurs. Les associations de thérapeutiques ont été considérées lorsqu'elles ont été évaluées de façon spécifique dans des essais appropriés. Les thérapeutiques concomitantes administrées en plus du ou des traitements testés sont mentionnées dans les caractéristiques des essais.

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique dite « absolue », c'est l'efficacité nette qui a été considérée, résultant d'une mesure par rapport à aucun traitement concurrent ou dans le meilleur des cas par rapport à un placebo. Les comparaisons à un traitement concurrent, qu'il s'agisse de supériorité ou de non-infériorité, n'ont été généralement pas prises en considération.

##### I.1.3. Critères de jugement

Les critères de jugement principaux considérés sont de nature exclusivement clinique tels que décès, amputation ou autres événements morbides cardio-vasculaires. Ces critères cliniques correspondent aux objectifs thérapeutiques des actes de prescription effectués par les thérapeutes. L'amélioration du périmètre de marche est exclue des critères de jugement principaux car il est impossible d'en fixer une valeur qui traduit une réelle meilleure qualité de vie des patients.

À titre d'exemple pour une méta-analyse, le critère de jugement principal est constitué par la mortalité totale, et les critères de jugement secondaires d'efficacité sont : mortalité d'origine vasculaire, AVC fatal, AVC non fatal, IDM fatal, IDM non fatal, IDM totaux, événements vasculaires, amputations. Les critères de jugement secondaires de sécurité

sont : hémorragies fatales, hémorragies extra-crâniennes majeures, autres effets secondaires.

#### I.1.4. Extraction des données

L'extraction des données des essais cliniques a été effectuée de façon standardisée. Aucune interprétation de l'information n'a été faite et en cas d'information non disponible, elle est signalée comme telle (« nd » ou « ») dans le résumé standardisé des caractéristiques de l'essai. L'extraction et les synthèses quantitatives ont été réalisées au moyen du logiciel EasyMA.net, et plus précisément la dernière version propriétaire de ce logiciel.

## I.2. Analyse quantitative et expression des résultats

### I.2.1. Calcul des effets communs

La combinaison des résultats des essais dans le but de fournir une estimation globale de l'effet traitement (effet commun) s'effectue en utilisant, en première intention, le risque relatif comme indice d'efficacité et un modèle fixe. En cas d'hétérogénéité, les autres indices (*odds ratio*, différences des risques) sont essayés et celui donnant le moins d'hétérogénéité est retenu après discussion. Les résultats sont présentés accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %. Un seuil de signification de 5 % est utilisé pour le test d'association (effet commun non nul). Tous les résultats sont également présentés graphiquement.

### I.2.2. Recherche et gestion de l'hétérogénéité

Le test Q de Cochrane est utilisé pour rechercher l'hétérogénéité. Un seuil de 0,1 (10 %) est adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. En cas d'hétérogénéité, une recherche des facteurs (caractéristiques des patients inclus dans ces essais ou particularités des traitements utilisés) pouvant expliquer cette hétérogénéité est effectuée par une analyse *post hoc*. Cette analyse *post hoc* est ensuite discutée et présentée avec les réserves d'usage.

### I.2.3. Recherche du biais de publication

Un éventuel biais de publication est recherché en utilisant un graphique de type « *funnel-plot* ». Cette démarche n'est utilisée ici qu'à titre purement exploratoire.

### I.2.4. Éléments de discussion

Dans cette section pourront être discutés si nécessaire :

- le contexte de soins (époque, habitudes, choix du traitement de référence éventuel, spécificités de certains essais, etc.) ;
- la qualité insuffisante de certains essais : difficultés de randomisation (période longue, beaucoup de centres avec peu de patients par centre), la non-comparabilité des groupes, le faible nombre d'événements observés, la non-pertinence de certaines analyses en sous-groupes ;
- l'existence ou non d'un essai clinique concluant par lui-même, ceci pour chaque critère de jugement pertinent. Un essai est dit concluant lorsque celui-ci :
  - est de puissance suffisante (puissance *a posteriori* et nombre minimum d'événements),
  - a comme critère de jugement principal un critère clinique (morbi-mortalité),
  - a une durée de suivi et de traitement suffisante et conduit à un résultat statistiquement significatif quant à l'efficacité de l'intervention pour le critère de jugement principal ;
- l'hétérogénéité si nécessaire ;

- la réalisation d'analyses de sensibilité ;
- l'existence d'effets indésirables majeurs.

Les conclusions comprennent enfin une appréciation qualitative du niveau de preuve (i.e. de confiance) du résultat de la synthèse.

#### Références

- Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Critical reading of the meta-analysis of clinical trials. *Thérapie* 1995;50:339-51.
- Nony P, Boissel JP, Lievre M, Cucherat M, Haugh MC, Dayoub D. Introduction à la méthodologie méta-analytique. *Rev Med Interne* 1995;16:536-46.
- Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Standardization of terminology in meta-analysis: a proposal for working definitions. *Fund Clin Pharmacol* 1997;1:481-93.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Masson Eds (Paris), 1997.
- Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Critères de qualité d'une méta-analyse d'essais cliniques. *STV* 1997;9:157-66.

## **II. LECTURE CRITIQUE D'UNE MÉTA-ANALYSE D'ESSAIS CLINIQUES**

### **II.1. Introduction**

La méta-analyse est la forme moderne de la revue générale. Le terme de méta-analyse a été introduit dès 1976 pour désigner « un ensemble de méthodes d'analyse utilisées pour interpréter des données issues de plusieurs essais thérapeutiques indépendants ». On aboutit ainsi à une information dont la précision n'aurait pu être déduite des données d'un seul essai. Contrairement aux revues de la littérature qui restent purement narratives, la méta-analyse permet d'obtenir des résultats quantifiés et de vérifier leur cohérence.

### **II.2. Principe**

Le principe d'une méta-analyse est simple et peut s'énoncer ainsi : chaque essai apporte une certaine quantité d'information ; cette quantité est scindable en une partie commune, qui traduit l'effet du traitement, et en une partie propre à chaque essai, qui témoigne de la spécificité de l'essai. Par une technique appropriée, la méta-analyse réunit les informations communes pour fournir une estimation « moyenne » et pondérée de l'effet du traitement, et sépare les informations spécifiques :

- à partir de l'estimation moyenne, on tire deux informations : 1/ l'une, qualitative, est la réponse à la question : l'effet espéré existe-t-il ? 2/ l'autre quantitative : elle concerne la grandeur de cet effet ;
- enfin, les différences entre les informations spécifiques alimenteront le problème de l'hétérogénéité.

### **II.3. Les méthodes statistiques**

Les techniques utilisées reposent sur l'hypothèse suivante : chaque essai réalise une estimation de l'effet réel du traitement à partir d'un échantillon de patients. D'un essai à l'autre, cette estimation est soumise à des fluctuations aléatoires ; la méta-analyse utilise un échantillon d'essais pour estimer l'effet traitement global, afin d'atténuer ces fluctuations aléatoires. Ce modèle peut être compliqué en considérant que l'effet traitement réel varie lui aussi d'un essai à l'autre, du fait des différences entre essais (patients, traitements concomitants, etc.). Ces variations sont néanmoins uniformément distribuées autour d'une valeur moyenne, valeur que cherche à estimer la méta-analyse.

L'analyse statistique doit permettre de tester :

- l'association : le test d'association cherche à déterminer s'il existe une association entre la thérapeutique étudiée et la différence obtenue. En d'autres termes, ce test permet de savoir si la différence sur le critère de jugement étudié entre les groupes traité et contrôle a peu de chance d'être due au seul hasard ;
- l'homogénéité : ce test permet de savoir si les effets du traitement divergent d'un essai à l'autre (hétérogénéité) ; il est important de noter que ce test est peu puissant et qu'un test non significatif ne permet certainement pas de garantir l'homogénéité.

Pour les critères quantitatifs (données de périmètre de marche par exemple), la technique la plus utilisée est celle de « l'ampleur de l'effet » ou « *effect size* », ce paramètre correspondant à la différence entre la valeur moyenne du groupe expérimental et celle du groupe témoin, divisée par l'écart-type de la variable étudiée. Une interprétation possible de « l'*effect size* » est la suivante : à un « *effect size* » de « 1,08 » (par exemple), correspond 86 % de la population. Ainsi, le patient moyen passant avec le traitement du 50<sup>e</sup> au 86<sup>e</sup> percentile a un gain de 36 % en termes de distribution de la variable utilisée comme critère de jugement. Un « *effect size* » à 0 correspond à l'absence d'effet thérapeutique.

Quelles sont les conséquences d'un test d'homogénéité significatif ou d'une forte suspicion d'hétérogénéité ? Aucune sur la réalité de l'association si le seuil fixé est bas (1 %) ; certaine mais imprévisible sur l'estimation de l'intensité de l'effet ; certaine sur l'interprétation des données collectées et il convient, pour étudier ce dernier point, d'utiliser toutes les approches disponibles pour explorer cette éventuelle interaction. Enfin, il faut bien clairement savoir différencier ici l'hétérogénéité des effets du traitement (appréhendée par des techniques statistiques et/ou par analyse visuelle du graphique des résultats), et la disparité entre les caractéristiques des différents essais (patients, critères de jugement, durée du suivi, qualité de l'essai, etc.), qui s'appréhende par la lecture des tableaux synthétiques résumant les données démographiques des essais.

### II.3.1. Représentation graphique

Sur le graphique, les estimations de l'effet thérapeutique sont représentées encadrées par leur intervalle de confiance, pour chaque essai, et pour l'effet résultant calculé. Un trait vertical correspondant à la valeur 1 du risque relatif, (rapport entre le pourcentage d'événements observés dans le groupe traité et le groupe témoin) matérialise le seuil de non-efficacité. Si un intervalle de confiance (représenté par un rectangle) englobe ce repère, l'effet thérapeutique n'est pas statistiquement significatif.

Un intervalle de confiance de grande dimension correspond le plus souvent à un essai comportant un faible nombre de patients, et de qualité potentiellement douteuse. L'ordre de représentation des essais est ici fondé sur leur ancienneté.

Une telle représentation graphique permet d'appréhender à la fois l'association et l'hétérogénéité :

- association : la visualisation d'un risque relatif total différent de 1 est synonyme d'une association significative, dont le degré de significativité est donné par le résultat du test statistique d'association ;
- hétérogénéité : la représentation graphique permet également de positionner chaque essai par rapport au résultat global (position relative de son résultat par rapport à la ligne verticale passant par la valeur globale de l'effet résultant). L'existence d'un ou plusieurs essais dont la totalité de l'intervalle de confiance se trouve en dehors de cette ligne témoigne d'une hétérogénéité.

### II.3.2. Interprétation des résultats

La mise en pratique des résultats d'une méta-analyse nécessite la prise en compte de plusieurs éléments successifs :

- la méta-analyse est-elle fiable ? En d'autres termes, répond-elle aux règles de la méthode expérimentale (hypothèse formulée avant l'expérience) et les principaux biais potentiels ont-ils pu, pour la plupart, être minimisés, voire éliminés ?
- la méta-analyse conduit-elle à un effet traitement significatif sans hétérogénéité de l'effet du traitement (i.e. sans interaction entre l'effet du traitement et les caractéristiques des essais), en d'autres termes le « p » du test d'association est-il inférieur à 0,05 et le « p » du test d'homogénéité est-il supérieur à 0,1 ?
- existe-t-il au moins un essai « concluant » par lui-même dans la méta-analyse ?
- le résultat apparaît-il robuste et cohérent avec ce que l'on connaît par ailleurs ?
- le critère de jugement utilisé est-il un critère clinique, directement perceptible par le patient ?
- le bénéfice apporté par le traitement (en d'autres termes l'intensité de l'effet du traitement) est-il intéressant en pratique ?
- la population cible est-elle suffisamment bien définie ?
- le patient auquel le traitement doit être appliqué est-il comparable à la population étudiée dans la méta-analyse et si tel n'était pas le cas, l'absence d'interaction entre l'effet du traitement et les caractéristiques des patients a-t-elle été démontrée ou est-elle fort probable ?

### III. LISTE DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CONSIDÉRÉES

- Anticoagulants (AVK, héparine), antiagrégants plaquettaires (AA), AA après revascularisation ;
- vasoactifs, prostaglandines ;
- hypocholestérolémiantes ;
- entraînement physique ;
- chirurgie (pontage), type de chirurgie, sympathectomie ;
- angioplastie, stenting, endobrachythérapie ;
- stimulation médullaire ;
- defibrotide ;
- chélateurs ;
- vitamine E ;
- *garlic* ;
- testostérone.

Seuls certains traitements vasoactifs ont été considérés (ce choix a été effectué compte tenu des essais disponibles pour ces molécules et de leur AMM dans l'artériopathie des membres inférieurs) : buflomedil, ginko biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline et cilostazole. Les autres vasoactifs ayant une AMM dans l'artériopathie des membres inférieurs sont pour mémoire : cycladelate, ifenprodil, nicergoline, piribedil.

La recherche bibliographique des essais cliniques randomisés a identifié un total de 9 722 références.

Après lecture des titres et le cas échéant des abstracts, 755 références ont été initialement retenues et indexées dans le logiciel « *Reference Manager* ».

Le nombre d'essais finalement considérés pour leur saisie (essais inclus et exclus) dans la version propriétaire du logiciel « *Easyma.net* » est de 241 essais.

### IV. RÉSULTATS DE LA SYNTHÈSE QUANTITATIVE

Vingt et une méta-analyses ont été effectuées. La 22<sup>e</sup> analyse reprend les données d'un seul essai (HOPE) qui comportait un sous-groupe de 1 725 patients porteurs d'une AOMI « clinique ».

Aucune de ces méta-analyses n'a conclu à un bénéfice démontré, ni à une balance bénéfique/risque problématique selon la terminologie décrite précédemment.

Les principales caractéristiques des essais utilisés dans les différentes méta-analyses figurent dans les *tableaux 1* et *2* ainsi qu'une analyse sommaire de leurs résultats. Leur détail est accessible sur demande.

**Tableau 1. Résumé des synthèses qui mettent en évidence au moins un effet positif ou négatif.**

<b>Antiagrégants plaquettaires versus contrôle</b>			
<b>Matériel disponible</b>	30 essais	- clopidogrel <i>versus</i> aspirine (1 essai, 6 452 patients), aspirine <i>versus</i> placebo (4 essais, 618 patients), aspirine + dipyridamole <i>versus</i> placebo (3 essais, 591 patients), cloricromene <i>versus</i> placebo (1 essai, 159 patients), ketanserine <i>versus</i> placebo (3 essais, 4 099 patients), picotamide <i>versus</i> placebo (3 essais, 2 364 patients), suloctidil <i>versus</i> placebo (4 essais, NaN patients), et ticlopidine <i>versus</i> placebo (11 essais, 2 427 patients).	
<b>Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés</b>			
Traitements à bénéfice clinique possible :		— clopidogrel ( <i>versus</i> aspirine) en réduisant l'IDM fatal (RR = 0,62, IC95 % 0,44 à 0,88, p = 0,007) ; — ticlopidine ( <i>versus</i> placebo) en réduisant la mortalité totale (RR = 0,72, IC95 % 0,56 à 0,94, p = 0,02). Ce résultat ne peut pas être considéré comme démontré car aucun essai concluant n'est disponible.	
Traitements ayant un effet délétère et sans bénéfice clinique démontré		— aspirine ( <i>versus</i> placebo) en augmentant le risque d'effets secondaires (RR = 1,92, IC95 % 1,06 à 3,48, p = 0,03).	
<b>Commentaires</b>			
Données issues pour certains essais de la méta-analyse des « Anti-platelet trialists ». Absence d'essai concluant par lui-même. Faible puissance des essais (déjà anciens) évaluant l'aspirine chez les patients porteurs d'une AOMI. Pour la ticlopidine, la méta-analyse montre un effet favorable sur la mortalité totale et vasculaire et sur la survenue d'événements vasculaires, au prix d'un surcroît de risque hémorragique. Aucun essai n'avait la puissance suffisante pour montrer un effet sur ce critère. L'essai CAPRIE (strate artériopathie) a été rajouté à cette synthèse et compare l'effet du clopidogrel à celui de l'aspirine. À noter l'absence d'essai évaluant le clopidogrel <i>versus</i> placebo.			
<b>Références</b> (auteur, titre, année)			
clopidogrel <i>versus</i> aspirine aspirine <i>versus</i> placebo	<b>CAPRIE</b>	A randomised, blinded, trial of clopidogrel <i>versus</i> aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996	
	<b>Munich A</b>	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists 2002	
	<b>Munich B</b>	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists 2002	
	<b>Schoop</b>	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists 2002	
	<b>Hess</b>	Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. A prospective double-blind arteriographically controlled trial 1985	
	ticlopidine <i>versus</i> placebo	<b>Hurlow 2002</b>	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. 2002
		<b>Krause 2002</b>	Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. 2002
		<b>Katsumara 1982</b>	Therapeutic effect of ticlopidine, a new inhibitor of platelet aggregation, on chronic arterial occlusive diseases, a double-blind study <i>versus</i> placebo.
		<b>Aukland 1982</b>	Platelet inhibition with ticlopidine in atherosclerotic intermittent claudication.
		<b>Stiegler 1984</b>	Double-blind clinical trial of ticlopidine <i>versus</i> placebo in peripheral atherosclerotic disease of the legs.
		<b>Cloarec 1986</b>	
<b>Ellis</b>		Treatment of intermittent claudication with ticlopidine. Institute of Clinical Medicine, Syntex Research. Palo Alto.CA 94304, USA.	
<b>Arcan 1988</b>		Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications.	
<b>Balsano 1989</b>		Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month double-blind trial.	
<b>STIMS 1990</b>		Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre.	
<b>EMATAP 1993</b>	Results of EMATAP: a double-blind placebo-controlled multicentre trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease.		

### Antithrombotiques après revascularisation

<b>Matériel disponible</b>	14 essais	aspirine <i>versus</i> AVK (1 essai, 2 690 patients), aspirine <i>versus</i> contrôle (1 essai, 144 patients), aspirine et dipyridamole <i>versus</i> contrôle (6 essais, 944 patients), phenprocoumon <i>versus</i> contrôle (1 essai, 130 patients), ticlopidine <i>versus</i> contrôle (1 essai, 243 patients), warfarine <i>versus</i> contrôle (2 essais, 670 patients), warfarine <i>versus</i> contrôle (1 essai, 188 patients), et aspirine et dipyridamole <i>versus</i> HBPM (1 essai, 200 patients).
----------------------------	-----------	---

### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal	Mortalité	
Traitements à bénéfice clinique possible :		— <b>aspirine</b> ( <i>versus</i> contrôle) en réduisant l'occlusion au terme du suivi (RR = 0,48, IC95 % 0,29 à 0,82, p = 0,006) ;
		— <b>aspirine et dipyridamole</b> ( <i>versus</i> contrôle) en réduisant les événements cardio-vasculaires sévères (RR = 0,69, IC95 % 0,47 à 1,00, p = 0,05) ;
		— <b>phenprocoumon</b> ( <i>versus</i> contrôle) en réduisant les amputations (RR = 0,15, IC95 % 0,05 à 0,49, p = 0,002) ;
		— <b>aspirine et dipyridamole</b> ( <i>versus</i> HBPM) en réduisant la mortalité (RR = 0,20, IC95 % 0,04 à 0,89, p = 0,03). Ce résultat ne peut pas être considéré comme démontré car aucun essai concluant n'est disponible ;
Traitements ayant un effet délétère et sans bénéfice clinique démontré		— <b>ticlopidine</b> ( <i>versus</i> contrôle) en augmentant le risque des effets secondaires gastro-intestinaux (RR = 1,77, IC95 % 1,07 à 2,93, p = 0,03) ;
		— <b>warfarine</b> ( <i>versus</i> contrôle) en augmentant le risque des événements hémorragiques (RR = 8,00, IC95 % 1,89 à 33,83, p = 0,005) ;
		— <b>warfarine</b> ( <i>versus</i> contrôle) en augmentant la mortalité (RR = 1,39, IC95 % 1,13 à 1,72, p = 0,002).

### Commentaires

Contrairement aux données figurant dans la méta-analyse Cochrane, les résultats de l'essai de Clyne ne montrent pas de diminution significative du taux d'amputation. Il existe dans les essais un problème récurrent du choix de l'unité statistique pour l'évaluation de la perméabilité du pontage (l'unité est le greffon et non le patient). Si l'aspirine a une tendance favorable non significative sur la perméabilité des greffons, (principalement sur les greffons en matériel de synthèse), l'effet de l'aspirine sur des critères de jugement cliniques n'est pas significatif. Ce résultat s'explique par un manque de puissance des essais et secondairement de la méta-analyse, et/ou par le fait que la population de patients étudiée ici regroupait des patients sévères (mortalité annuelle > 20 % habituellement retrouvée chez des patients porteurs d'une artériopathie périphérique évoluée). La méta-analyse Cochrane ne comporte aucune donnée concernant le périmètre de marche.

### Références

aspirine <i>versus</i> contrôle aspirine et dipyridamole <i>versus</i> contrôle	<b>Lassila R 1991</b>	The effects of acetylsalicylic acid on the outcome after lower limb arterial surgery with special reference to cigarette smoking.
	<b>Green 1982</b>	Effects of aspirin and dipyridamole on expanded polytetrafluoroethylene graft patency.
	<b>Kohler 1984</b>	Effect of aspirin and dipyridamole on the patency of lower extremity bypass grafts.
	<b>Goldman 1984</b>	A prospective randomised study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts.
	<b>Donaldson 1985</b>	The influence of platelet inhibition on the patency of femoropopliteal Dacron bypass grafts.
	<b>Clyne 1987</b>	Random control trial of short course of aspirin and dipyridamole (persantin) for femorodistal grafts.
	<b>McCollum 1991</b>	Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial.
phenprocoumon <i>versus</i> contrôle	<b>Kretschmer 1992</b>	A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis.
ticlopidine <i>versus</i> contrôle	<b>Becquemin 1997</b>	Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. Étude de la ticlopidine après pontage fémoro-poplité et the Association universitaire de recherche en chirurgie.
warfarine <i>versus</i> contrôle	<b>Sarac 1998</b>	Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure.
	<b>Johnson 2002</b>	Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study.
	<b>Jivegard 1990</b>	Acute lower limb ischemia: failure of anticoagulant treatment to improve one-month results of arterial thromboembolectomy. A prospective randomized multi-center study.



### Antivitamine K versus contrôle

**Matériel disponible** 2 essais acenocoumarol *versus* placebo (1 essai, 146 patients), et phenprocoumon *versus* placebo (1 essai, 300 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité totale  
Traitements ayant un effet délétère et sans bénéfice clinique démontré — **phenprocoumon** (*versus* placebo) en augmentant le risque des hémorragies mineures (RR = 5,77, IC95 % 2,51 à 13,26, p = 0,0000).

#### Commentaires

Pour la claudication intermittente, aucun bénéfice du traitement AVK n'a été mis en évidence en termes de critère clinique. Il existe de plus un surcroît de risque hémorragique sous AVK (cf. INR cible dans l'étude de De Smit entre 2,8 et 4,8). L'utilisation au long cours des AVK dans la claudication intermittente n'est pas justifiée.

#### Références

acenocoumarol <i>versus</i> placebo	<b>APIC 1989</b>	Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study.
phenprocoumon <i>versus</i> placebo	<b>De Smit 1992</b>	Dutch oral anticoagulant trial.

### Brachythérapie endovasculaire (BT)

**Matériel disponible** 1 essai PTA + BT *versus* PTA (1 essai, 113 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité  
Traitements à bénéfice clinique possible : PTA + BT (*versus* PTA) en réduisant la rechute à 6 mois (occlusion ou resténose) (RR = 0,53, IC95 % 0,32 à 0,86, p = 0,01)

#### Commentaires

Les résultats de cette synthèse ne proviennent que d'un seul essai. Cet essai suggère que la brachythérapie pourrait être efficace en termes de perméabilité après angioplastie fémoropoplitée et ce à court terme, notamment chez les patients non diabétiques porteurs de lésions supérieures à 10 cm de longueur. Pour la brachythérapie endovasculaire, il est nécessaire d'envisager la réalisation d'autres essais cliniques correctement planifiés pour mettre en évidence une différence en termes de morbi-mortalité. Essais en cours : PARIS, Vienna-3, VARA, Swiss. La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données en termes de périmètre de marche.

#### Références

PTA + BT <i>versus</i> PTA	<b>Vienna-2 2000</b>	Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty : results of a prospective randomized study. Minar E Intraarterial (192)Ir high-dose-rate brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: the prospective randomized Vienna-2-trial radiotherapy parameters and risk factors analysis. Pokrajac B
----------------------------	----------------------	--

### Chélation

**Matériel disponible** 3 essais EDTA *versus* placebo (3 essais, 201 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Nécessité d'une chirurgie  
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence — **EDTA** (*versus* placebo) : aucun effet observé sur la nécessité d'une chirurgie (RR = 1,65, IC95 % 0,41 à 6,66, p = 0,48), les AVC (RR = 3,95, IC95 % 0,05 à 312,67, p = 0,54). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur la distance de marche sans douleur (m) (ES = -0,28, IC95 % -0,57 à 0,00, p = 0,05) ; aucun effet n'a été mis en évidence sur la distance maximale de marche (m) (ES = -0,10, IC95 % -0,41 à 0,21, p = 0,53) l'index de pression cheville/bras (ES = 0,23, IC95 % -0,05 à 0,52, p = 0,11).

#### Commentaires

Contrairement à la méta-analyse de la Collaboration Cochrane, l'essai de Guldager publié en 1993 a été considéré comme une sous-étude de celle publiée par ce même auteur en 1991. Les résultats de cette synthèse montrent qu'il n'existe aucune donnée actuelle de la science de niveau de preuve suffisant pour le traitement par EDTA chez des patients porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs. D'autres essais cliniques correctement planifiés sont nécessaires dans cette indication. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche (essai de Guldager) en termes de distance de marche sans douleur et distance maximale de marche à 6 mois [différences de moyennes pondérées respectives (IC95%) : - 14 (- 67;39), - 22 (- 50; 5,6)].

#### Références

EDTA <i>versus</i> placebo	<b>Olszewer 1990</b>	<b>E</b> A pilot double-bind study of sodium magnesium EDTA in peripheral vascular disease.
----------------------------	----------------------	---

	<b>Guldager 1992</b> B	EDTA treatment of intermittent claudication - a double-blind, placebo-controlled study.
	<b>Van Rij 1994</b>	Chelation therapy for intermittent claudication: a double-blind, randomized, controlled trial.

### Entraînement physique *versus* contrôle

**Matériel disponible** 10 essais exercice physique *versus* contrôle (10 essais, 1 315 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité totale

Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence

— **exercice physique** (*versus* contrôle) : aucun effet observé sur la mortalité totale (RR = 0,79, IC95 % 0,46 à 1,36, p = 0,40), l'amputation (RR = 0,26, IC95 % 0,01 à 7,26, p = 0,43). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur la distance maximale sans douleur (ES = 3,89, IC95 % 2,96 à 4,81, p = 0,0000), la durée maximale de marche (min) (ES = 2,02, IC95 % 1,05 à 2,99, p = 0,0000) ; aucun effet n'a été mis en évidence sur le périmètre de marche (ES = 0,29, IC95 % - 0,02 à 0,60, p = 0,06).

#### Commentaires

La plupart des essais sont de très faible puissance et n'ont pas de critère de jugement clinique. S'il semble exister une augmentation du périmètre de marche après entraînement physique (cf. méta-analyse Cochrane), seul l'essai de Gelin *et al.* (2001) renseigne les critères cliniques « mortalité » et « amputations ». À noter dans ce même essai l'absence d'augmentation significative du périmètre de marche dans le groupe « exercice physique », mais une augmentation de la puissance maximale (en watts) significative dans le groupe « invasif ». La méta-analyse Cochrane montre une amélioration significative du périmètre de marche après entraînement physique (essais de Hiatt, 1990 et 1994, Larsen) en termes de durée maximale de marche [différence de moyennes pondérées (IC95 %) : 6,5 (4,4; 8,7)].

#### Références

exercice physique <i>versus</i> contrôle	<b>Larsen 1966</b> OA	Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication.
	<b>Holm J 1973</b>	Enzyme studies in muscles of patients with intermittent claudication. Effect of a training.
	<b>Dahllof 1974</b> AG	Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency.
	<b>Hiatt WR 1990</b>	Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease.
	<b>Mannarino 1991</b> E	Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined?
	<b>Hiatt WR 1994</b>	Superiority of treadmill walking exercise <i>versus</i> strength training for patients with peripheral arterial disease.
	<b>Tisi PV 1997</b>	Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise induced inflammatory response?
	<b>Gardner 2001</b>	Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial.
	<b>Gelin 2001</b>	Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements.
<b>Fowler 2002</b>	Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial.	

### Hypocholestérolémiants *versus* contrôle

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs  
(indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)

<b>Matériel disponible</b>	10 essais	AG PI (acides gras polyinsaturés) <i>versus</i> placebo (1 essai, 120 patients), betapyridil carbinol <i>versus</i> placebo (1 essai, 68 patients), bezafibrate <i>versus</i> placebo (1 essai, 1 568 patients), colestipol-niacin <i>versus</i> placebo (1 essai, 188 patients), glycosaminoglycane <i>versus</i> placebo (1 essai, 30 patients), probucol <i>versus</i> placebo (1 essai, 303 patients), et simvastatine <i>versus</i> placebo (4 essais, 21 045 patients).
----------------------------	-----------	---

**Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés**

Critère de jugement principal	Mortalité	
Traitements à bénéfice clinique possible :		— <b>simvastatine</b> ( <i>versus</i> placebo) en réduisant la mortalité (RR = 0,88, IC95 % 0,82 à 0,94, p = 0,0000). Ce résultat est celui de l'étude HPS (résultat portant sur l'ensemble des 20 536 patients). Seulement 32,85 % des patients inclus dans HPS étaient porteurs d'une artériopathie des membres inférieurs (résultats non disponibles dans ce sous-groupe).
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence		— <b>glycosaminoglycane</b> ( <i>versus</i> placebo) : aucun effet observé sur les événements cardio-vasculaires (tous patients) (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 243,97, p = 1,00), les événements cardio-vasculaires (patients avec AOMI) (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 243,97, p = 1,00). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur le périmètre de marche sans douleur (ES = 1,51, IC95 % 0,70 à 2,33, p = 0,0000) ; — <b>statines</b> ( <i>versus</i> placebo) : les résultats ci-après concernent la synthèse de trois essais (étude HPS exclue). Aucun effet observé sur la mortalité (RR = 0,79, IC95 % 0,26 à 2,34, p = 0,67), la mortalité par maladies vasculaires (RR = 1,35, IC95 % 0,17 à 10,91, p = 0,78), les amputations (RR = 0,48, IC95 % 0,00 à 120,85, p = 0,79), les revascularisations (RR = 0,24, IC95 % 0,02 à 2,59, p = 0,24), les événements cardio-vasculaires (tous patients) (RR = 1,40, IC95 % 0,40 à 4,90, p = 0,60), les événements cardio-vasculaires (patients avec AOMI) (RR = 1,40, IC95 % 0,40 à 4,90, p = 0,60). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur le temps de marche maximal (sec) (ES = 2,45, IC95 % 2,16 à 2,73, p = 0,0000), le temps de marche sans douleur (sec) (ES = 4,14, IC95 % 3,76 à 4,52, p = 0,0000), le périmètre de marche maximal (ES = 3,30, IC95 % 2,65 à 3,95, p = 0,0000), le périmètre de marche sans douleur (ES = 2,61, IC95 % 2,18 à 3,04, p = 0,0000) ;

**Commentaires**

Seule l'étude HPS [les patients âgés entre 40 et 80 ans avec cholestérol sérique > 3,5 mmol/l étaient éligibles s'ils étaient considérés à risque substantiel de décès à 5 ans pour maladie due à : - maladie coronaire - maladie occlusive des artères non coronaires (ex, claudication intermittente) - diabète (type I ou II) - HTA traitée] montre une réduction significative de 25 % de la survenue du premier événement vasculaire majeur, et ceci que les patients aient eu ou non des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'autres maladies cardio-vasculaires. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche sous hypocholestérolémiants (essais de Corsi et Gans) en termes de distance de marche sans douleur [différence des moyennes pondérée (IC95%) : - 13,4 (- 56; 29)].

**Références**

glycosaminoglycane <i>versus</i> placebo statines <i>versus</i> placebo	<b>Corsi 1985</b>	The effectiveness of glycosaminoglycans in peripheral vascular disease therapy: a clinical and experimental trial.
	<b>HPS 2003</b>	Heart Protection Study Collaborative Group Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004,363:757-767
	<b>Aronow 2003</b>	Effect of simvastatin <i>versus</i> placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment.
	<b>Mohler 2003</b> III	Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease.
	<b>Mondillo 2003</b>	Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease.

**IEC**

<b>Matériel disponible</b>	1 essai	ramipril <i>versus</i> placebo (1 essai : HOPE, 9 541 patients randomisés, 1 725 patients dans le sous-groupe AOMI et faisant l'objet de l'analyse ci-après).
----------------------------	---------	---

**Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés**

Critère de jugement principal	Mortalité totale	
Traitements à bénéfice clinique possible :		— <b>ramipril</b> ( <i>versus</i> placebo) en réduisant le critère mortalité cardio-vasculaire (RR = 0,75, IC95 % 0,56 à 1,00, p = 0,05).

**Commentaires**

Aucune méta-analyse n'est effectuée ici. Les données considérées proviennent d'un sous-groupe de l'essai HOPE (9 541 patients randomisés) : 1 725 patients porteurs d'une AOMI « clinique ». Seuls les risques relatifs sont disponibles dans la publication, le nombre de patients et le nombre d'événements ne sont pas donnés.

### Références

ramipril <i>versus</i> placebo	<b>HOPE (sous groupe AOMI)</b>	
	Östergren J 2004	HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease.
	Yusuf S 2000	Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.

### Prostaglandines *versus* contrôle

**Matériel disponible** 12 essais beraprost *versus* placebo (2 essais, 1 184 patients), epoprostenol *versus* placebo (2 essais, 241 patients), iloprost *versus* placebo (3 essais, 953 patients), PGE1 *versus* placebo (4 essais, 1 793 patients), et PGI2 *versus* placebo (1 essai, 27 patients).

### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal	Décès	
Traitements ayant un effet délétère et sans bénéfice clinique démontré		— <b>beraprost</b> ( <i>versus</i> placebo) en augmentant le risque d'effets secondaires liés aux traitements (RR = 2,84, IC95 % 1,93 à 4,17, p = 0,0000) ; — <b>epoprostenol</b> ( <i>versus</i> placebo) en augmentant le risque d'effets secondaires liés aux traitements (RR = 2,30, IC95 % 1,71 à 3,10, p = 0,0000).

### Commentaires

Effets secondaires des prostaglandines cliniquement perceptibles par le patient, surtout en administration parentérale, ce qui rend illusoire le double insu.

En aigu, tendance à la diminution du risque d'amputation sous iloprost, mais aucun essai n'avait une puissance suffisante *a priori* pour ce critère.

En chronique, tendance à la diminution de survenue d'événements cardio-vasculaires (peut-être à rattacher à l'activité antiagrégante du beraprost), mais aucun essai n'avait une puissance suffisante *a priori* pour ce critère. La méta-analyse de Reiter *et al.* (557 patients) montre une amélioration significative de la distance de marche sans douleur et de la distance maximale de marche : respectivement 30 % (11 % ; 50 %), et 28 % (7 % ; 49 %). En particulier : PGE1 *versus* placebo : respectivement 65 % (37 % ; 93 %), et 59 % (30 % ; 88 %) ; PGI2 *versus* placebo : pas d'effet significatif ; beraprost *versus* placebo : pas d'effet significatif.

### Références

beraprost <i>versus</i> placebo	<b>BERCI-2 2000</b>	Oral beraprost sodium, a prostaglandin I(2) analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group.
	<b>Mohler 2002</b>	Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial.
epoprostenol <i>versus</i> placebo	<b>Nizankowski 1985</b>	Prostacyclin for ischemic ulcers in peripheral arterial disease. A random assignment, placebo controlled study.
	<b>Ciprostene study 1991</b>	The effect of ciprostone in patients with peripheral vascular disease (PVD) characterized by ischemic ulcers. The Ciprostone Study Group.

### Stimulation médullaire

**Matériel disponible** 4 essais Stimulation médullaire *versus* contrôle (4 essais, 294 patients).

### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal	Mortalité	
Traitements ayant un effet délétère et sans bénéfice clinique démontré		— <b>stimulation médullaire</b> ( <i>versus</i> contrôle) en augmentant le risque de complications liées au traitement (RR = 14,36, IC95 % 1,86 à 110,68, p = 0,01).

### Commentaires

Essais en ouvert. Pas de modification de la qualité de vie dans la méta-analyse Cochrane. Tendance à diminuer le risque d'amputation mais aucun essai ne disposait d'une puissance suffisante *a priori* pour ce critère. L'amputation était indiquée de façon plutôt objective, dans les cas de sepsis imminent et de douleurs intolérables. Ce bénéfice potentiel doit être comparé au risque d'échecs potentiels de la technique (nécessité de réinterventions en particulier). Le problème reste de préciser la population cible la plus susceptible de bénéficier de cette thérapeutique (nécessité d'une période avec stimulation test, monitoring de la TcpO2...). La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données quantitatives sur le périmètre de marche. Cependant, la stimulation médullaire permet un nombre significatif de passages de patients au

stade II (essais Claeys et Suy non publié sous forme d'article) : RR = 0,33 (0,19 ; 0,47) (modèle additif). Par contre, la stimulation médullaire ne permet pas un passage significatif de patients au stade III (essais Claeys et ESES) : RR = 0,07 (-0,24 ; 0,38) (modèle additif à effets aléatoires en raison d'une hétérogénéité).

#### Références

stimulation médullaire <i>versus</i> contrôle	<b>Jivegard 1995</b>	Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study.
	<b>Claeys 1996</b>	Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation.
	<b>ESES 1999-2000</b>	- Spinal cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. - Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomised controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. - Technical data and complications of spinal cord stimulation: data from a randomized trial on critical limb ischaemia. - Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for critical leg ischemia: the dutch randomized controlled trial.
	<b>Spincemaille 2000</b>	Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: a preliminary evaluation of a multicentre trial.

#### Types de chirurgie reconstructrice

<b>Matériel disponible</b>	26 essais	dacron <i>versus</i> PTFE (6 essais, 1 229 patients), polyester <i>versus</i> PTFE (1 essai, 240 patients), PTFE avec veine <i>versus</i> PTFE (1 essai, 261 patients), PTFE rigidifié <i>versus</i> PTFE (1 essai, 122 patients), PTFE traité <i>versus</i> PTFE (1 essai, 49 patients), PTFE <i>versus</i> veine ombilicale (5 essais, 1 022 patients), PTFE avec veine <i>versus</i> veine reconstituée (1 essai, 39 patients), PTFE <i>versus</i> veine saphène (5 essais, 1 744 patients), PTFE <i>versus</i> veine saphène inversée (1 essai, 312 patients), et veine saphène <i>versus</i> veine saphène inversée (4 essais, 628 patients).
----------------------------	-----------	--

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal	Décès	
Traitements à bénéfice clinique possible :		<ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>Dacron</b> (<i>versus</i> PTFE) en réduisant l'amputation (RR = 0,48, IC95 % 0,26 à 0,89, p = 0,02) ;</li> <li>— <b>PTFE avec veine</b> (<i>versus</i> PTFE) en réduisant l'occlusion (RR = 0,26, IC95 % 0,07 à 0,92, p = 0,04) ;</li> <li>— <b>PTFE traité</b> (<i>versus</i> PTFE) en réduisant l'occlusion (RR = 0,19, IC95 % 0,04 à 0,89, p = 0,04) ;</li> <li>— <b>PTFE</b> (<i>versus</i> veine saphène inversée) en réduisant les décès (RR = 0,57, IC95 % 0,45 à 0,72, p = 0,0000). Ce résultat ne peut pas être considéré comme démontré car aucun essai concluant n'est disponible ;</li> <li>— <b>V saphène</b> (<i>versus</i> veine saphène inversée) en réduisant les décès (RR = 0,76, IC95 % 0,59 à 0,99, p = 0,04). Ce résultat ne peut pas être considéré comme démontré car aucun essai concluant n'est disponible.</li> </ul>

#### Commentaires

Problème du choix inapproprié de l'unité statistique : dans la plupart des essais, la randomisation est effectuée à juste titre sur les patients, mais les résultats analysés utilisent le pontage comme unité statistique (un même patient pouvant avoir plusieurs pontages...).

Un essai publié sous forme d'abstract et inclus dans la méta-analyse Cochrane n'a pas été retrouvé (Kumar KP, International Angiology 1995 ; 14 : 200).

Par ailleurs, la perméabilité d'un pontage ne constitue pas un critère clinique pertinent. Aucun essai n'est concluant par lui-même. En termes d'amputation et aussi de perméabilité, il existe une tendance à un meilleur résultat des pontages utilisant une veine saphène par rapport au PTFE. La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données en termes de périmètre de marche.

#### Références

Dacron <i>versus</i> PTFE	<b>Abbot WM 1997</b>	Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: results of a multicenter randomized prospective trial.
	<b>Robinson BI 1999</b>	A prospective randomized multicentre comparison of expanded polytetrafluoroethylene and gelatin-sealed knitted Dacron grafts fro femoropopliteal bypass.
	<b>Johnson WC 1999</b>	Comparative evaluation of externally supported Dacron and polytetrafluoroethylene prosthetic bypasses for femoropopliteal and axillofemoral arterial reconstructions. Veterans Affairs Cooperative Study #141.
	<b>Devine C 2001</b>	MD Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass grafting: a multicenter trial.

	<b>Robinson BI 2003</b>	Fluoropolymer coated Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass grafting: a multicentre trial. ANZ.
Polyester <i>versus</i> PTFE	<b>Prager MR 2003</b>	Collagen- <i>versus</i> gelatine-coated dacron <i>versus</i> stretch PTFE bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: long-term results of a prospective, randomized multicenter trial.
PTFE avec veine <i>versus</i> PTFE	<b>Green RM 2000</b>	Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial.
PTFE rigidifié <i>versus</i> PTFE	<b>Stonebridge PA 1997</b>	Randomized trial comparing infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting with and without vein interposition cuff at the distal anastomosis.
PTFE traité <i>versus</i> PTFE	<b>Gupta SK 1991</b>	Prospective randomized comparison of ringed and nonringed polytetrafluoroethylene femoropopliteal bypass grafts: a preliminary report.
PTFE <i>versus</i> veine ombilicale	<b>Zilla P 1994</b>	Clinical in vitro endothelialization of femoropopliteal by pass grafts: an actuarial follow-up over three years.
	<b>Eickhoff JH 1983</b>	A randomized clinical trial of PTFE <i>versus</i> human umbilical vein for femoropopliteal bypass surgery.
	<b>Eickhoff JH 1987</b>	Four year's results of a prospective, randomized clinical trial comparing polytetrafluoroethylene and modified human umbilical vein for below-knee femoropopliteal bypass.
	<b>McCollum C 1991</b>	PTFE or HUV for femoro-popliteal bypass: a multicentre trial.
	<b>Aalders GJ 1992</b>	Polytetrafluoroethylene <i>versus</i> human umbilical vein in above-knee femoro-popliteal bypass: six-year results of a randomized clinical trial.
	<b>Johnson WC (PTFE vs HUV) 2000</b>	A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoropopliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veteran Affairs cooperative study.
PTFE avec veine <i>versus</i> veine reconstituée	<b>Kreienberg PB 2002</b>	Results of a prospective randomized trial of spliced vein <i>versus</i> polytetrafluoroethylene graft with a distal vein cuff for limb-threatening ischemia.
PTFE <i>versus</i> veine saphène	<b>Tilanus HW 1985</b>	Saphenous vein or PTFE for femoropopliteal bypass. A prospective randomized trial.

#### Types de chirurgie reconstructrice (suite)

	<b>Bennion RS 1985</b>	Patency of autogenous saphenous vein <i>versus</i> polytetrafluoroethylene grafts in femoropopliteal bypass for advanced ischemia of the extremity.
	<b>Veith FJ 1986</b>	Six-year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene grafts in infrainguinal arterial constructions.
	<b>Veterans Study Group 141 1988</b>	Comparative evaluation of prosthetic, reversed and in situ vein bypass grafts in distal popliteal and tibial-peroneal revascularization.
	<b>Johnson WC (PTFE vs veine saphène) 2000</b>	A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoro-popliteal above-knee revascularization: a prospective reandomized Department of Veteran Affairs cooperative study.
PTFE <i>versus</i> veine saphène inversée	<b>Archie Jr. JP</b>	<i>Journal of Vascular Surgery - Abstract</i>
Veine saphène <i>versus</i> veine	<b>Watelet J 1986</b>	In situ <i>versus</i> reversed saphenous vein for femoropopliteal bypass; a prospective randomized study of 100 cases.

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs  
(indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)

saphène inversée	<b>Harris PL 1987</b>	Prospective randomized clinical trial to compare in situ and reversed saphenous vein grafts for femoropopliteal bypass.
	<b>Moody AP</b>	In situ <i>versus</i> reversed femoropopliteal vein grafts: long-term follow up of a prospective randomized trial.
	<b>Watelet J 1997</b>	Femoropopliteal bypass: in situ or reversed vein grafts? Ten-year results of a randomized prospective study.

**Vasodilatateurs *versus* contrôle**

<b>Matériel disponible</b>	17 essais	buflomédil <i>versus</i> placebo (1 essai, 40 patients), cilostazol <i>versus</i> placebo (5 essais, 1 696 patients), ginko biloba <i>versus</i> placebo (2 essais, 190 patients), naftidrofuryl <i>versus</i> placebo (4 essais, 798 patients), et pentoxifylline <i>versus</i> placebo (5 essais, 813 patients).
----------------------------	-----------	--

**Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés**

Critère de jugement principal	Mortalité
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence	<p>— <b>buflomédil</b> (<i>versus</i> placebo) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 0,90, IC95 % 0,00 à 223,30, p = 0,97), les IDM (RR = 0,90, IC95 % 0,00 à 223,30, p = 0,97). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur le périmètre de marche sans douleur (ES = 0,78, IC95 % 0,08 à 1,48, p = 0,03), le périmètre de marche maximal (ES = 0,89, IC95 % 0,18 à 1,60, p = 0,01) ;</p> <p>— <b>cilostazol</b> (<i>versus</i> placebo) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 1,01, IC95 % 0,31 à 3,24, p = 0,99), les IDM (RR = 1,12, IC95 % 0,28 à 4,43, p = 0,87), les AVC (RR = 1,23, IC95 % 0,24 à 6,27, p = 0,80), la nécessité d'une revascularisation (RR = 0,69, IC95 % 0,22 à 2,14, p = 0,52). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur la durée de marche sans douleur (sec) (ES = 5,31, IC95 % 4,77 à 5,85, p = 0,0000), le périmètre de marche maximal (ES = 2,15, IC95 % 1,87 à 2,43, p = 0,0000) ;</p> <p>— <b>pentoxifylline</b> (<i>versus</i> placebo) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 1,02, IC95 % 0,15 à 7,07, p = 0,99), les IDM (RR = 1,07, IC95 % 0,20 à 5,85, p = 0,94), les AVC (RR = 0,40, IC95 % 0,01 à 12,38, p = 0,60). Au niveau des critères intermédiaires, un effet a été observé sur le périmètre de marche maximal (ES = 2,66, IC95 % 1,92 à 3,40, p = 0,0000) ; aucun effet n'a été mis en évidence sur le périmètre de marche sans douleur (ES = - 0,10, IC95 % - 0,54 à 0,34, p = 0,65).</p>

**Commentaires**

Les essais non publiés et inclus dans les deux méta-analyses de Walker (1995) et Girolami (1999) n'ont pas été inclus dans cette synthèse.

Essais non concluants sur des critères de jugement cliniques. Pas de donnée actuelle de la science disponible montrant un effet bénéfique des vasodilatateurs sur un critère clinique chez des patients porteurs d'une AOMI. Essai LIMB en cours.

La méta-analyse Cochrane concernant le buflomédil montre une amélioration significative du périmètre de marche sous buflomédil (essais de Diamantopoulos et Trubestein) en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche [différences de moyennes pondérées respectives : 76,3 (42 ; 110), 91 (43 ; 138)].

La méta-analyse de Walker concernant le buflomédil montre une amélioration significative du périmètre de marche sous buflomédil (11 essais, 744 patients) à 3 mois en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche [« effect size » respectifs : 0,27 (0,11 ; 0,42), 0,28 (0,11 ; 0,44)].

La méta-analyse de Girolami *et al.* concernant la pentoxifylline montre une amélioration significative du périmètre de marche en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche [différences de moyennes pondérées respectives : 21 (0,7 ; 41), 44 (14 ; 73)].

La méta-analyse de Dawson concernant le cilostazol montre une amélioration significative du périmètre de marche à 24 semaines en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche (différences de moyennes pondérées respectives non données).

La méta-analyse de Leheret *et al.* concernant le naftidrofuryl montre une amélioration significative du périmètre de marche à 6 mois en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche (différences de moyennes pondérées respectives non données).

La méta-analyse de Pittler *et al.* concernant le ginko biloba montre une amélioration significative du périmètre de marche (8 essais de Diamantopoulos et Trubestein) en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche [différences de moyennes pondérées respectives : 34 (26 ; 43), non données (36 ; 189)].

**Références**

buflomédil <i>versus</i> placebo	<b>Diamantopoulos 2001</b>	Clinical and hemorheological effects of Buflomedil in diabetic subjects with intermittent claudication.
cilostazol <i>versus</i> placebo	<b>Dawson 1998</b>	Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial.
	<b>Money 1998</b>	Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease.
	<b>Beebe 1999</b>	A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial.

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs  
(indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)

	<b>Dawson (cilostazol) 2000</b>	A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication.
	<b>Strandness 2002</b>	Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.
ginkgo biloba <i>versus</i> placebo	<b>Peters 1998</b>	Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication-a placebo-controlled, double-blind multicenter trial.
	<b>Bauer 1984</b>	6-Month double-blind randomised clinical trial of Ginkgo biloba extract <i>versus</i> placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency.
naftidrofuryl <i>versus</i> placebo	<b>Clyne 1980</b>	A controlled trial of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication.
	<b>NIQOL germany 1999</b>	Naftidrofuryl can enhance the quality of life in patients with intermittent claudication.
	<b>NIQOL belgium 2001</b>	Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL).
	<b>NCIS 2001</b>	A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS).
pentoxifylline <i>versus</i> placebo	<b>Porter 1982</b>	Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients.
	<b>Donaldson 1984</b>	Does oxpentifylline ('Trental') have a place in the treatment of intermittent claudication?
	<b>APIC 1989</b>	Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study.
	<b>Dawson (pentoxifylline) 2000</b>	A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication.
	<b>Belcaro 2002</b>	Intermittent claudication in diabetics: treatment with exercise and pentoxifylline - a 6-month, controlled, randomized trial.



**Tableau 2. Résumé des synthèses ne mettant pas en évidence d'effet positif ou négatif significatif.**

**Angioplastie versus traitement conventionnel**

<b>Matériel disponible</b>	4 essais	angioplastie <i>versus</i> chirurgie (2 essais, 365 patients), et angioplastie <i>versus</i> exercice (2 essais, 118 patients).
<b>Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés</b>		
Critère de jugement principal	Mortalité	
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence		— angioplastie ( <i>versus</i> chirurgie) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 0,80, IC95 % 0,55 à 1,17, p = 0,25), la mortalité à 1 an (RR = 0,80, IC95 % 0,55 à 1,17, p = 0,25), les amputations à 1 an (RR = 0,70, IC95 % 0,40 à 1,21, p = 0,20) ; — angioplastie ( <i>versus</i> exercice) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 0,52, IC95 % 0,17 à 1,58, p = 0,25), la mortalité à 6 mois (RR = 0,27, IC95 % 0,00 à 20,75, p = 0,55), la mortalité à 2 ans (RR = 0,13, IC95 % 0,00 à 8,27, p = 0,34), la mortalité à 6 ans (RR = 0,58, IC95 % 0,18 à 1,83, p = 0,35), l'IDM fatal à 2 ans (RR = 0,27, IC95 % 0,00 à 20,75, p = 0,55).
<b>Références</b>		
angioplastie <i>versus</i> chirurgie	<b>Holm 1991</b>	Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA).
	<b>Wolf 1993</b>	Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199.
angioplastie <i>versus</i> exercice	<b>Oxford 1996</b>	Exercise training <i>versus</i> angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective, randomised trial.
	<b>Whyman 1996 1997</b>	- Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication - Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial.

**Prothèses endovasculaires (PEV)**

<b>Matériel disponible</b>	6 essais	PEV + PTA <i>versus</i> PTA
<b>Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés</b>		
Critère de jugement principal	décès	
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence		— <b>PEV + PTA</b> ( <i>versus</i> PTA) : aucun effet observé sur les décès (RR = 1,71, IC95 % 0,71 à 4,12, p = 0,23), l'amputation (RR = 0,54, IC95 % 0,11 à 2,64, p = 0,44), les occlusions ou sténoses après 12 mois (RR = 1,04, IC 95 % 0,62 à 1,75, p = 0,89).
<b>Commentaires</b>		
Les essais de Richter, Zdanowski et Cejna sont de qualité méthodologique faible. Aucune donnée actuelle de la science de niveau de preuve suffisant n'est disponible quant à l'utilisation d'une PEV après angioplastie artérielle fémoropoplitée. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche (essai de Grimm, 53 patients) en termes de distance de marche sans douleur [différences des moyennes pondérées (95 % CI) : - 83 (- 290 ;123)].		
<b>Références</b>		
PEV + PTA <i>versus</i> PTA	<b>Richter GM 1991-1993</b>	- Iliac balloon expandable stent placement <i>versus</i> regular PTA: long term results of a randomized multicenter trial. - Further update of the randomized trial: iliac stent placement <i>versus</i> PTA- Morphology, clinical success rates, and failure analysis.
	<b>Vroegindeweij 1997</b>	Balloon angioplasty combined with primary stenting <i>versus</i> balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: a comparative randomized study.
	<b>Zdanowski Z 1999</b>	Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions? A randomized controlled study.
	<b>Cejna M 2001</b>	PTA <i>versus</i> Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study.
	<b>Grimm 2001</b>	Randomized study to compare PTA alone <i>versus</i> PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions.

### Héparine versus placebo

**Matériel disponible** 4 essais HNF (héparine non fractionnée) versus placebo (2 essais, 221 patients), et LMWH (héparine de bas poids moléculaire) versus placebo (2 essais, 80 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité totale

Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence

— **HNF** (versus placebo) : aucun effet observé sur la mortalité totale (RR = 1,00, IC95 % 0,02 à 48,79, p = 1,00), les événements cardio-vasculaires (RR = 3,16, IC95 % 0,71 à 14,01, p = 0,13) ;

— **LMWH** (versus placebo) : aucun effet observé sur la mortalité totale (RR = 1,00, IC95 % 0,02 à 49,15, p = 1,00), les événements cardio-vasculaires (RR = 1,00, IC95 % 0,02 à 49,15, p = 1,00).

#### Commentaires

Dans aucun essai n'existait de critère précis (standardisé) définissant les événements cardio-vasculaires et la sévérité des accidents hémorragiques. Il existe une augmentation non significative des hémorragies mineures sous HNF (1 essai). On regrette l'absence de donnée systématiquement disponible concernant les amputations et la nécessité d'un geste chirurgical de revascularisation. Pour l'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire, il n'existe aucune donnée actuelle de la science montrant un bénéfice clinique de cette classe thérapeutique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche sous héparine calcique (essai de Antonicelli) en termes de distance de marche sans douleur et de distance maximale de marche : [différences des moyennes pondérées (95% IC) : 36,6 (- 7,3;80,6), 66,6 (- 2,3 ; 136)].

#### Références

HNF versus placebo	<b>Tesi 1989</b>	Efficacy and safety of a new low molecular weight heparin in the medium- term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs.
	<b>Antonicelli 1999</b>	Randomized trial of the effects of low-dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication.
LMWH versus placebo	<b>Mannarino 1991</b>	Efficacy of low molecular weight heparin in the management of intermittent claudication.
	<b>Calabro 1993</b>	Clinical assessment of low molecular weight heparin. Effects in peripheral vascular disease angiology.

### Vitamine E versus contrôle

**Matériel disponible** 2 essais vitamine E versus placebo (2 essais, 81 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité

Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence

— **vitamine E** (versus placebo) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 0,25, IC95 % 0,00 à 19,15, p = 0,53), les AVC (RR = 0,25, IC95 % 0,00 à 19,15, p = 0,53), les amputations (RR = 4,00, IC95 % 0,05 à 306,35, p = 0,53), l'absence d'amélioration évaluée par le patient (RR = 0,70, IC95 % 0,46 à 1,06, p = 0,09).

#### Commentaires

La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données en termes de périmètre de marche.

#### Références

vitamine E versus placebo	<b>Hamilton 1953</b>	The treatment of intermittent claudication with vitamin E.
	<b>Livingstone 1958</b>	Treatment of intermittent claudication with vitamin E.

### Défibrotide *versus* contrôle

**Matériel disponible** 3 essais défibrotide *versus* placebo (3 essais, 597 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité totale

Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence — **défibrotide** (*versus* placebo) : aucun effet observé sur la mortalité totale (RR = 2,90, IC95 % 0,14 à 58,96, p = 0,49), la mortalité vasculaire (RR = 1,93, IC95 % 0,02 à 153,72, p = 0,77), les événements cardio-vasculaires (RR = 0,59, IC95 % 0,25 à 1,38, p = 0,22), l'IDM (RR = 2,79, IC95 % 0,13 à 61,00, p = 0,52).

#### Commentaires

Molécule aux effets pharmacologiques multiples (antiagrégant plaquettaire, vasodilatateur et prostacyclin like), d'où une synthèse à part entière. Essais de faible puissance. Absence d'effet clinique significatif. Hétérogénéité de l'effet sur le périmètre de marche.

#### Références

défibrotide <i>versus</i> placebo	<b>Strano 1991</b>	A double-blind, multicenter, placebo-controlled, dose comparison study of orally administered defibrotide: preliminary results in patients with peripheral arterial disease.
	<b>Marrapodi 1994</b>	Effects of defibrotide on physical performance and hemorheologic picture in patients with peripheral arteriopathy.
	<b>DICLIS 2000</b>	Improvement of walking distance by defibrotide in patients with intermittent claudication-results of a randomized, placebo-controlled study (the DICLIS study). Defibrotide Intermittent Claudication Italian Study.

### Testostérone *versus* contrôle

**Matériel disponible** 2 essais testostérone *versus* contrôle (1 essai, 36 patients), et testostérone *versus* placebo (1 essai, 86 patients).

#### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Amélioration subjective des symptômes de la claudication

#### Commentaires

Compte tenu de la faible puissance des essais inclus, aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence pour la testostérone, et ce sur des critères de jugement cliniquement pertinents. La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données en termes de périmètre de marche. Pour la testostérone comparée à un placebo, il est nécessaire d'envisager la réalisation d'un essai clinique correctement planifié pour mettre en évidence une différence de morbi-mortalité. Aucun essai de ce type ne semble actuellement en cours.

#### Références

testostérone <i>versus</i> contrôle	<b>Hentzer 1967</b>	Testosteron in the treatment of the arterial insufficiency of the lower limbs.
testostérone <i>versus</i> placebo	<b>Dohn 1968</b>	Testosteron therapy in obliterating arterial lesions in the lower limbs.

### Chirurgie versus autres traitements.

**Matériel disponible** 8 essais pontage *versus* exercice (1 essai, 75 patients), pontage *versus* PTCA (angioplastie) (2 essais, 365 patients), pontage *versus* TEA (thromboendarterectomie) (1 essai, 43 patients), et pontage *versus* thrombolyse (4 essais, 1 264 patients).

### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Mortalité  
Traitements pour lesquels aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence — **pontage** (*versus* exercice) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 6,00, IC95 % 0,10 à 344,91, p = 0,39), l'amputation (RR = 0,50, IC95 % 0,00 à 125,14, p = 0,81), les AVC et IDM (RR = 6,00, IC95 % 0,10 à 344,91, p = 0,39) ;  
— **pontage** (*versus* PTCA) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 1,25, IC95 % 0,86 à 1,82, p = 0,25), l'amputation (RR = 2,88, IC95 % 0,81 à 10,26, p = 0,10) ;  
— **pontage** (*versus* TEA) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 1,05, IC95 % 0,07 à 15,69, p = 0,97), l'amputation (RR = 0,52, IC95 % 0,11 à 2,56, p = 0,42).

### Commentaires

Stade aigu (essai TOPAS) : l'urokinase en intra-artériel diminue la nécessité d'intervention chirurgicale ouverte, mais avec une augmentation non significative du risque d'amputation ou de mortalité et une augmentation significative des accidents hémorragiques. À noter dans cet essai une comparabilité imparfaite des groupes (hommes, insuffisance rénale et hépatique, douleurs de décubitus).  
Stade chronique : essais de faible puissance. Absence de données actuelles de la science de haut niveau de preuve. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche après pontage (essai de Lundgren, 1989) en termes de distance maximale de marche (minutes) [différences de moyennes pondérées (IC95 %) : 1,7 (- 1,23 ;4,55)].

### Références

pontage <i>versus</i> exercice	Lundgren F 1989	Intermittent claudication - surgical reconstruction or physical training?
pontage <i>versus</i> PTCA	Holm J 1991	Chronic lower limb ischemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA).
	Wolf GL 1993	Stason WB and the Principal Investigators Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease; a randomised clinical trial.
pontage <i>versus</i> TEA	Gaspard DJ 1972	Aortoiliofemorale thromboendarterectomy <i>versus</i> bypass graft.
pontage <i>versus</i> thrombolyse	Ouriel 1994	A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia.
	TOPAS 1996	Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results.
	Weaver FA (STILE) 1994	Results of a prospective randomized trial evaluating surgery <i>versus</i> thrombolysis for ischemia of the lower extremity.
	TOPAS 1998	A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators.

### Naftidrofuryl par voie intraveineuse

**Matériel disponible** 3 essais naftidrofuryl *versus* contrôle (3 essais, 106 patients).

### Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés

Critère de jugement principal Décès  
Traitement pour lequel aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence — **naftidrofuryl** (*versus* contrôle) : aucun effet observé sur les décès (RR = 0,67, IC95 % 0,04 à 9,91, p = 0,77).

### Commentaires

Essais de faible puissance. Disparité des doses de traitement utilisées. Brièveté des durées de traitement. Absence d'effet significatif sur la réduction de la douleur. Possibilité d'effets indésirables sévères cardiaques, rénaux et neurologiques. La méta-analyse Cochrane ne comporte pas de données sur le périmètre de marche.

### Références

naftidrofuryl <i>versus</i> contrôle	Meehan 1982	The usefulness of naftidrofuryl in severe peripheral ischaemia-a symptomatic assessment using linear analogue scales.
	Negus 1987	Intra-arterial prostacyclin compared to Praxilene in the management of severe lower limb ischaemia: a double blind trial.

	<b>Testart 1994</b>	Evaluation of the analgesic effect of naftidrofuryl in permanent ischemia in patients with arterial diseases. Double-blind <i>versus</i> placebo study.
<b>Sympathectomie</b>		
<b>Matériel disponible</b>	2 essais	sympathectomie <i>versus</i> contrôle : chirurgie seule (2 essais, 118 patients).
<b>Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés</b>		
Critère de jugement principal	Mortalité	
Traitement pour lequel aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence		— <b>sympathectomie</b> ( <i>versus</i> contrôle) : aucun effet observé sur la mortalité (RR = 12,48, IC95 % 0,22 à 711,15, p = 0,22), les amputations (RR = 0,65, IC95 % 0,10 à 4,34, p = 0,66), l'occlusion pontage (RR = 1,49, IC95 % 0,30 à 7,41, p = 0,62).
<b>Commentaires</b>		
Essais de faible puissance. Il n'existe pas de donnée actuelle de la science de haut niveau de preuve pour la sympathectomie chirurgicale associée à un geste de revascularisation chirurgicale dans l'AOMI.		
<b>Références</b>		
sympathectomie <i>versus</i> contrôle	<b>Barnes RW 1977</b>	Value of concomitant sympathectomy in aortoiliac reconstruction. Results of a prospective, randomized study.
	<b>Satiani B 1982</b>	Prospective randomized study of concomitant lumbar sympathectomy with aortoiliac reconstruction.
<b>Ail <i>versus</i> contrôle</b>		
<b>Matériel disponible</b>	1 essai	garlic (ail) <i>versus</i> placebo (1 essai, 80 patients).
<b>Récapitulatif de l'efficacité clinique des traitements étudiés</b>		
Critère de jugement principal	Décès	
Traitement pour lequel aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence		— <b>garlic</b> ( <i>versus</i> placebo) : aucun effet observé sur les décès (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 250,07, p = 1,00), les AVC (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 250,07, p = 1,00), les IDM (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 250,07, p = 1,00), les amputations (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 250,07, p = 1,00), la nécessité de revascularisation (RR = 1,00, IC95 % 0,00 à 250,07, p = 1,00).
<b>Commentaires</b>		
Résultats obtenus sur un seul essai de puissance insuffisante et de suivi court (12 semaines). Aucun événement clinique n'est survenu dans cet essai au cours du suivi. À noter l'absence d'amélioration significative du périmètre de marche (seul critère clinique de l'essai). Nécessité de réaliser des essais de puissance suffisante avec des critères de jugement cliniques et pertinents. La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche (essai Germany) en termes de distance de marche sans douleur [différences de moyennes pondérées (IC95 %) : 4 (- 35 ;43)].		
<b>Référence</b>		
garlic <i>versus</i> placebo	<b>Germany Kiesewetter 1993</b>	Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease.

## ARGUMENTAIRE – 2<sup>E</sup> PARTIE : CONTRIBUTION DU GROUPE DE TRAVAIL

### I. INTRODUCTION

Les AOMI se présentent sous deux formes : des formes chroniques sans ischémie permanente et des formes sévères avec ischémie permanente, chronique ou aiguë. Les unes et les autres sont dominées au plan étiologique par l'athérosclérose ou athéromatose. Dans le 1<sup>er</sup> cas le risque cardio-vasculaire systémique est largement dominant par rapport au risque local ; dans le 2<sup>e</sup> cas le risque local est pour un temps prépondérant. Le *tableau 3* positionne la RPC dans la prise en charge de l'athéromatose.

**Tableau 3.** Place du thème de la recommandation dans la prise en charge de l'athéromatose.

	Absence de facteur de risque (FR)	Prévention primaire	Prévention primo-secondaire	Prévention secondaire	
<b>Point d'entrée du sujet/patient</b>	Histoire familiale	FR : PA élevée cholestérol élevé diabète tabagisme	Examen : souffle carotidien	Symptômes cliniques : angor AIT	Événements : IDM AVC
			<b>souffle artériel périphérique IPS &lt; 0,90</b>	<b>claudication intermittente</b>	<b>ischémie aiguë d'un membre</b>
<b>Objectifs thérapeutiques</b>	<b>Généraux cardio-vasculaires</b>	Prévention de tous les événements cardio-vasculaires		<b>Prévention de tous les événements cardio-vasculaires</b>	
	<b>Spécifiques membres inférieurs</b>	Aucun		AVC <b>Claudication intermittente</b> <b>Ischémie aiguë d'un membre</b>	AVC, IDM <b>Ischémie aiguë d'un membre</b> <b>Amélioration qualité de la vie</b> <b>Récidive(s)</b>
<b>Objectifs intermédiaires</b>	Pas d'apparition de FR	Réduction des FR	<b>Réduction des FR</b>	<b>Réduction des FR</b> <b>Disparition des symptômes</b>	<b>Réduction des FR</b>

#### I.1. Limites du thème traité dans la RPC

##### I.1.1. Types d'artériopathies

Seules les artériopathies d'origine athéromateuse sont traitées ici. Les autres causes, qui impliquent une prise en charge thérapeutique notablement différente, ne sont pas abordées et l'enquête étiologique n'est pas détaillée.

### I.1.2. Comorbidité

Le demande initiale de la CNAMTS, demandeur de ce travail, était de préciser la place des traitements de la pathologie artérielle des membres inférieurs. Mais la prise en charge est celle d'un patient porteur d'une maladie vasculaire systémique dont le pronostic est au cœur et au cerveau. Bien que la prise en charge des pathologies artérielles associées ne soit pas détaillée ici, elles ne peuvent être exclues de la discussion des indications des traitements à proposer en cas d'AOMI.

### I.1.3. Classification des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs

#### — Historique

La première classification des AOMI est celle dite de Leriche et Fontaine, proposée lors du 1<sup>er</sup> congrès de la Société européenne de chirurgie cardio-vasculaire en 1952. Le texte original était le suivant. « *Nous désignons comme :*

- stade I : oblitérations artérielles sans symptômes ;
- stade II : ischémie d'effort (à la mise en charge) se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure, absence de symptômes au repos ;
- stade III : ischémie avec plaintes apparaissant même au repos (douleurs de décubitus) ;
- stade IV : stade des ulcères trophiques et de la gangrène (IV.A : troubles trophiques limités, IV.B : gangrène extensive). »

Cette classification clinique, simple et pragmatique, appelle plusieurs critiques :

- elle a été adoptée sans validation ;
- sa terminologie en stades est très discutable car elle sous-entend une graduation qu'elle ne reflète pas, notamment dans son stade I dit asymptomatique :
  - la condition *sine qua non* pour claudiquer est de marcher, et la claudication est étroitement liée aux conditions de l'effort et à l'activité du patient. La corrélation entre le degré d'extension des lésions occlusives et la symptomatologie est mauvaise,
  - à même niveau de perte de charge (à même IPS) les patients asymptomatiques et claudicants ont le même risque cardio-vasculaire ;
- les troubles trophiques sont très hétérogènes chez l'artériopathe, allant de la plaie contingente sans rapport direct avec l'AOMI ou du retard de cicatrisation à la gangrène terminale ;
- cette classification n'est pas adaptée aux AOMI diabétiques qui se manifestent souvent d'emblée par un trouble trophique, sans claudication, voire sans douleurs de décubitus préalables ;
- elle a souvent conduit à étiqueter stade II toute AOMI avec douleurs à la marche, stade III toute AOMI avec douleurs de repos, stade IV toute AOMI avec trouble trophique du membre inférieur quelles qu'en soient les origines ;
- elle ne concerne que les formes chroniques d'AOMI, excluant les manifestations aiguës ou emboliques ;
- elle concerne le ou les membre(s) atteint(s) et non le patient.

#### — Classification actuelle

##### **Formes chroniques d'AOMI**

Du point de vue hémodynamico-clinique et pronostique, les AOMI évoluent essentiellement en deux stades, un stade d'ischémie d'effort et un stade d'ischémie permanente.

Le vrai stade infraclinique correspond aux AOMI sans lésions hémodynamiquement significatives (signaux Doppler, pressions distales, IPS, tests d'hyperémie réactionnelle et test de marche sur tapis roulant avec mesure de pression à la cheville post-effort sont normaux).

Le stade d'ischémie à l'effort ou d'ischémie induite par l'effort (de marche) correspond aux :

- AOMI sans traduction clinique dans les conditions d'activité usuelles du patient malgré la présence de lésions occlusives hémodynamiquement significatives (signaux Doppler distaux anormaux ou IPS abaissé au repos en décubitus ; test d'hyperémie réactionnelle ou test de marche sur tapis roulant avec mesure de la pression à la cheville post-effort anormaux) ;
- AOMI avec claudication intermittente douloureuse d'effort, de degré divers (critères de validation identiques).

Le stade d'ischémie permanente ou de menace pour la vitalité du membre lésé correspond aux :

- AOMI avec douleurs de décubitus acrales, soulagées par la position pied déclive (critères de validation : pression systolique à la cheville < 50 mmHg, perte de la pulsatilité digitale, pression digitale < 30 mmHg, TcPO<sub>2</sub> en décubitus < 35 mmHg) ;
- AOMI avec trouble trophique distal, mineur (ulcère rebelle, gangrène focale, ischémie diffuse du pied) ou majeur (gangrène extensive du pied) (critères de validation identiques).

L'ischémie critique chronique est un concept apparu à la fin des années 1980 pour valider et quantifier le degré d'ischémie, en raison de fréquentes classifications abusives d'AOMI en stades III ou IV de Leriche et Fontaine. L'ischémie critique chronique est définie par l'un ou l'autre des 2 critères suivants :

- douleurs ischémiques de repos nécessitant des antalgiques, persistantes ou récurrentes depuis plus de 2 semaines, avec pression systolique à la cheville ≤ 50 mmHg (voire < 70 mmHg) et/ou pression à l'orteil ≤ 30 mmHg ;
- ulcération ou gangrène des orteils ou du pied avec pression systolique à la cheville ≤ 50 mmHg (voire < 70 mmHg) et/ou pression à l'orteil ≤ 30 mmHg.

L'ischémie critique chronique apparaît donc comme un sous-groupe plus sévère du stade d'ischémie permanente.

Cependant, dans le cadre de travaux scientifiques ou d'essais cliniques, une description plus précise du type et de la sévérité de l'ischémie critique chronique est nécessaire, en ajoutant :

- une artériographie pour déterminer l'anatomie artérielle de la jambe et du pied ;
- une mesure de pression à l'orteil chez tous les patients ;
- une évaluation de la microcirculation cutanée dans l'aire ischémique (TcPO<sub>2</sub>, capillaroscopie). En cas d'ischémie critique chronique, la TcPO<sub>2</sub> de l'avant-pied est habituellement ≤ 10 mmHg, non réactive à l'inhalation d'oxygène. Ces examens peuvent être réalisés en position assise pour une plus grande sensibilité ;
- chez le diabétique, une évaluation de la neuropathie diabétique devrait être réalisée en plus.



Le qualificatif « lésion menaçante » ou « lésion hémodynamiquement menaçante » est volontiers utilisé en pratique de chirurgie ou de médecine vasculaire sans qu'il ait été clairement défini dans la littérature.

On entend généralement par lésion menaçante une lésion qui par son siège et son développement, voire sa nature emboligène, est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du membre inférieur en cas d'occlusion. Il s'agit le plus souvent de sténose serrée située en un point stratégique compromettant la collatéralité d'un axe principal occlus ou susceptible de s'occlure à court-moyen terme. L'exemple type est la sténose serrée de la bifurcation fémorale ou la sténose serrée de la fémorale commune ou du tronc de la fémorale profonde en cas d'occlusion longue de l'artère fémorale superficielle. L'anévrysme poplité avec matériel emboligène peut également être classé dans les lésions menaçantes par sa propension à détruire le lit d'aval à bas bruit.

### **Formes aiguës d'AOMI**

Les formes aiguës comprennent 3 présentations:

- I. formes non immédiatement menaçantes avec douleurs ischémiques fluctuantes sans déficit neurologique (ni sensitif, ni moteur), sans déficit majeur de la circulation cutanée, correspondant à des oblitérations artérielles aiguës avec persistance d'un signal Doppler clairement audible en distalité et ischémie permanente réversible ;
- II. formes menaçantes récupérables si un traitement *ad hoc* est immédiatement entrepris : douleurs ischémiques, ischémie cutanée manifeste (pâleur et froideur), absence de signal Doppler audible en distalité. On en distingue deux degrés :
  - degré 1 (IIa) : troubles sensitifs absents ou mineurs limités aux orteils, pas de déficit moteur,
  - degré 2 (IIb) : troubles sensitifs dépassant les orteils, déficit moteur mineur ou modéré ;
- III. formes menaçantes avec séquelles inévitables, neurologiques et tissulaires : douleur ischémique broyante, peau cadavérique et paralysie sensitivomotrice profonde.

On classe généralement avec les formes aiguës les formes « mineures » d'athérombolie distale telles que le syndrome de l'orteil bleu ou pourpre.

### Références

Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungsstörungen. *Helvet Chir* 1954;5/6:499-533 (NB : *Classification en Stades I, II, III, IV page 51*. Noter que Leriche ne figure pas parmi les signataires).

Muller-Buhl U, Wiesemann A, Oser B, Kirchberger I, Strecker EP. Correlation of hemodynamic and functional variables with the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 1999;4(4):247-51.

Becker F. Classification clinique et hémodynamique des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs, intérêt de l'exploration fonctionnelle de la microcirculation [thèse]. Dijon : université de Bourgogne mention Médecine ; 1989.

Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-38.

Second European Consensus document on chronic critical leg ischemia.  
Eur J Vasc Surg 1992;6(Suppl A):1-32.

## II. PATIENT ASYMPTOMATIQUE

### II.1. Dépistage précoce

#### II.1.1. Justification

La prévalence des formes asymptomatiques de l'AOMI est diversement appréciée selon les études. Elle est au moins égale à celle de la claudication artérielle, et peut être décrite jusqu'à 10 fois plus élevée dans certains travaux. Dans l'étude PARTNERS, près d'un patient sur 2 ayant une AOMI nouvellement diagnostiquée est strictement asymptomatique.

En France la prévalence de l'artériopathie asymptomatique, diagnostiquée par la présence d'un IPS < 0,90, dans une population de médecine générale âgée de plus de 40 ans est évaluée à 11 % (Boccalon). Le rapport entre AOMI asymptomatique et symptomatique serait de l'ordre de 5 (Exp. coll. Inserm).

L'évolution locale, en particulier la survenue d'une claudication intermittente ou d'une ischémie critique, est plus importante chez les patients ayant une AOMI asymptomatique (IPS < 0,90) que chez les sujets normaux, mais ce risque est assez mal évalué dans la littérature. Dans la *Cardiovascular Health Study*, le risque absolu de développer une AOMI symptomatique à 6 ans chez des sujets ayant un IPS < 0,90 est de 6,6 % chez les sujets n'ayant pas d'autre atteinte cardio-vasculaire et 11,7 % chez des sujets ayant une autre atteinte. Dans la *Limburg Study*, l'incidence de l'AOMI symptomatique chez des sujets ayant un IPS < 0,95 est de 90,5 pour 1 000 personnes/an.

Le pronostic pour l'artériopathe est surtout lié à la survenue d'accidents coronariens ou neurologiques. Le risque d'accident cardio-vasculaire fatal ou non fatal chez les patients ayant une AOMI asymptomatique est plus élevé que dans la population générale, pour laquelle les données sont peu nombreuses :

- dans la *Cardiovascular Health Study*, parmi des patients porteurs d'une maladie cardio-vasculaire connue, un IPS < 0,95 majore le risque de morbi-mortalité à 6 ans. Après ajustement, les risques relatifs d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'AVC et de mortalité cardio-vasculaire sont respectivement de 1,2, 1,28, 1,39 et 1,52 ;
- dans la *Limburg Study* (Hooi 2004, ndp 2) le taux d'événements cardio-vasculaires est estimé à 76,8 pour 1 000 patients-an en cas d'AOMI asymptomatique contre 13,6 chez les patients sans AOMI. Le pourcentage de décès à 7 ans est de 10,9 % en l'absence d'AOMI, de 25,8 % en cas d'AOMI asymptomatique et de 31,2 % en cas d'AOMI symptomatique. Le taux de mortalité cardio-vasculaire en cas d'AOMI asymptomatique est de 35,8 pour 1 000 patients-an contre 2,4 en l'absence d'AOMI. L'étude ne montre pas de différence significative entre ces groupes pour la mortalité non cardio-vasculaire ;
- plusieurs études montrent que l'AOMI asymptomatique représente un marqueur prédictif important et indépendant de morbi-mortalité cardio-vasculaire, après ajustement sur l'âge et les différents facteurs de risque.

La prévalence d'une autre localisation asymptomatique de la maladie cardio-vasculaire paraît importante chez les patients ayant un IPS < 0,90. Dans l'*Edinburgh Artery Study* (NdP 2), 54 % des patients présentaient une autre localisation. Les tests de tendance étaient très significatifs ( $p < 0,001$ ) pour une relation entre la baisse de l'IPS et la survenue d'infarctus myocardiques et d'AVC. Le risque relatif de décès par infarctus était de 2,45 après ajustement sur l'âge et le sexe par rapport à des sujets sans AOMI, et de 1,69 après ajustement complémentaire sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

## II.1.2. Objectifs

Les accidents cardio-vasculaires survenant souvent chez des sujets n'ayant ni antécédent, ni manifestation clinique préalable, et l'AOMI asymptomatique s'accompagnant d'un risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire, le diagnostic précoce de l'AOMI chez les sujets à risque doit permettre d'identifier des sujets asymptomatiques ayant une autre atteinte cardio-vasculaire et de mettre en œuvre les mesures adaptées de prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Il est licite de considérer les sujets asymptomatiques avec un IPS < 0,90 comme ayant un risque cardio-vasculaire équivalent à celui des sujets symptomatiques en prévention secondaire. C'est ainsi que le NCEP III considère que l'AOMI, symptomatique ou non, correspond à un risque élevé équivalent de maladie coronaire.

### Références

Institut national de la santé et de la recherche médicale. Artériopathie des membres inférieurs. Dépistage et risque cardio-vasculaire. Expertise collective. Paris : Inserm ; 1994.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.

Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population. *J Mal Vasc* 2000;25(1):38-46.

Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985;71(3):516-22.

Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, *et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;316:381-6.

Diamantopoulos EJ, Nanas S, Mouloupoulos SD. Detection of peripheral arterial occlusive disease in a representative sample of the Athens population [abstract]. 14th World Congress of the International Union of Angiology, Munich, Germany. *Angio Arch* 1986;12:409.

Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20(2):384-92.

Gofin R, Kark JD, Friedlander Y, Lewis BS, Witt H, Stein Y, *et al.* Peripheral vascular disease in a middle-aged population sample. The Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. *Isr J Med Sci* 1987;23(3):157-67.

Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104(15):1863-7.

Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.

Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(7):666-72.

Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004;57(3):294-300.

Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br Med J* 1996;313:1440-4.

Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(2):185-92.

Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):538-45.

Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(12):1472-8.

Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and women. *J Chronic Dis* 1981;34(6):261-9.

Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25(2):282-90.

## **II.2. Méthodes diagnostiques**

### **II.2.1. Valeur et limites de la clinique**

L'examen clinique reste indispensable pour le diagnostic et le choix de la conduite à tenir devant une AOMI, mais ne suffit pas pour confirmer le diagnostic positif, établir un diagnostic lésionnel précis et quantifier le degré d'ischémie.

Les formes asymptomatiques étant selon les publications jusqu'à 10 fois plus fréquentes que les formes symptomatiques, avec un risque vasculaire similaire à degré de lésion identique, il convient de mettre en œuvre une politique de dépistage individuel chez les sujets à risque, selon une procédure simple et graduée applicable au plus grand nombre.

La population cible pour un diagnostic précoce est définie par son exposition prolongée à des facteurs de risque (tabagisme, diabète, HTA, dyslipidémie, antécédents cardio-vasculaires familiaux directs), parmi lesquels le tabagisme (20 cigarettes par jour) et le diabète sont au premier plan. L'âge (> 65 ans) est également un facteur de risque, et le grand âge égalise le risque entre homme et femme ; la prévalence de l'AOMI y est très élevée (1 sujet sur 4 dans la tranche 75-79 ans, 1 sujet sur 2 au-delà de 85 ans dans la *Rotterdam Study*).

— Palpation

La présence de pouls pédieux et tibiaux postérieurs bien frappés et symétriques exclut avec une grande fiabilité la présence d'une AOMI, cependant :

- le pouls pédieux est absent chez 8 à 9 % des sujets normaux ;
- le pouls tibial postérieur n'est absent que chez 3 à 4 % des sujets normaux ;
- les pouls tibial postérieur et pédieux ne sont tous deux absents que chez moins de 1 % des sujets normaux. Il existe alors en règle un pouls péronier au bord antérieur de la malléole externe ;
- l'artère pédieuse est absente chez 2 % des sujets normaux et l'artère tibiale postérieure chez 0,1 %.

Limites : les pouls distaux peuvent :

- ne pas être perçus en l'absence d'AOMI parce que le sujet a les pieds froids et/ou le médecin a les mains froides (surtout si froid et moite) ;
- être perçus (mais exceptionnellement bien frappés) en présence d'une AOMI avec lésions occlusives courtes proximales et/ou très bien suppléées, surtout en cas de bonne compliance artérielle d'aval.

— Auscultation

La présence d'un souffle systolique fémoral au triangle de Scarpa est un très fort indicateur de la présence d'une AOMI.

Limites : ce signe n'est pas sensible ; une auscultation fémorale normale n'exclut en rien la présence d'une AOMI.

II.2.2. Mesure de l'index de pression systolique (IPS)

La mesure de l'IPS à la cheville est à réaliser systématiquement, notamment lorsque la palpation des pouls et l'auscultation ilio-fémorale ne sont pas normales.

L'IPS est défini, pour chaque membre inférieur, comme le rapport de la pression artérielle systolique (PAS) mesurée à la cheville sur la pression systolique humérale/brachiale (PAS cheville/PAS bras). La valeur de l'IPS est obtenue par la moyenne de 2 ou 3 mesures successives, réalisées sur un sujet/patient allongé en décubitus, au repos depuis quelques minutes.

— Signal Doppler à la cheville

Le signal Doppler artériel normal est triphasique (une grande onde positive, suivie d'une petite onde de reflux, puis d'une deuxième onde positive de faible amplitude liée à la compliance des gros troncs). Il peut être biphasique chez les sujets/patients dont la souplesse artérielle est très altérée (grand âge, HTA sévère, insuffisance rénale chronique évoluée, diabète ancien, etc.).

Un signal monophasique est *a priori* anormal, témoignant d'une AOMI. Un signal monophasique asymétrique (accélération normale, décélération plus lente) ou à accélération et décélération lentes témoigne de lésions occlusives sus-jacentes.

À la cheville, en dépistage, on se contente de la tibiale postérieure ou mieux de l'artère qui offre le meilleur signal.

— Valeurs normales et reproductibilité de l'IPS

La valeur moyenne de l'IPS chez le sujet normal est de  $1,10 \pm 0,10$ . Les seuils de normalité retenus sont 0,90 et 1,30. En dessous de 0,90, l'IPS indique une AOMI avec une sensibilité de 95 % et une spécificité voisine de 100 %. Au-dessus de 1,30, il définit une médiacalcosé<sup>1</sup> jambière. La combinaison de signaux Doppler normaux et d'un index de pression à la cheville normal exclut une AOMI avec une fiabilité supérieure à 90 %.

Le coefficient de variation de la mesure de pression à la cheville est de 6 à 8 % quelle que soit l'artère. Le coefficient de variation de la mesure de pression humérale est de 5 %. Une variation de l'IPS  $\leq 15$  % n'est pas significative, une variation  $\geq 30$  % est très significative.

— Limites et causes d'erreur

- Rigidité et médiacalcosé des artères jambières, notamment en cas de diabète (15 à 30 % des AOMI), insuffisance rénale chronique terminale, grand âge : la mesure de la pression systolique au gros orteil prend alors la place de l'IPS. Il s'agit d'un examen spécialisé, réalisé le plus souvent en pléthysmographie avec occlusion veineuse ou en laser-Doppler.
- Tout autre obstacle à la compression complète de l'artère jusqu'à occlusion : œdèmes importants de cheville, lipodystrophies majeures, guêtres d'hypodermique, plaie, etc.
- Sténoses proximales courtes, isolées, avec bonne compliance d'aval limitant la perte de charge.
- Sténoses hors de l'axe aorte-cheville (sténoses isolées hypogastriques ou fémorales profondes), lésions des artères du pied (reconnues par mesure de pression digitale).
- Non-respect des conditions de mesure.
- En cas de pontage très distal surtout extra-anatomique ou *in situ*, la mesure de pression distale est faite au gros orteil et non à la cheville.

— Mesure manuelle

L'index de pression systolique mesuré manuellement à l'aide d'un brassard tensionnel classique est utile pour prédire le risque d'événements cardio-vasculaires et de mortalité toutes causes confondues (NdP 2). Son utilisation est aisée en soins primaires, mais ses limites techniques importantes imposent la mesure par Doppler au moindre doute.

— Utilité

L'index de pression à la cheville est devenu le paramètre clé du diagnostic précoce et de la surveillance de l'AOMI ainsi que des études épidémiologiques sur l'AOMI et le risque cardio-vasculaire (*tableaux 4 et 5*).

---

<sup>1</sup> Le terme *médiacalcosé* partielle ou complète est utilisé pour désigner les états artériels rendant les artères difficilement compressibles ou incompressibles avec un brassard tensionnel classique.

**Tableau 4. IPS et AOMI.**

Auteur Année Pays	Objet	Méthodologie	Conclusions et commentaires
Hooi * 1998 Pays-Bas	AOMI asympt. (IPS < 0,95) : FR et comorbidité	Étude transversale N = 3 650 (40-78 ans)	Prévalence de l'AOMI : asymptomatique : 8,6 % ; symptomatique : 3,8 % Préval. pathologie cardiaque ischémique et CBV % AOMI asympt > % sain (IPS > 0,95)
McDermott 2002 États-Unis	Relation IPS - fonction du membre inférieur	Étude transversale N = 760 (460 AOMI) Âge ≥ 55 ans	La valeur de l'IPS est significativement et inversement corrélée aux résultats des tests fonctionnels du membre inférieur, après ajustements (sexe, race, IMC, dépression, symtômes aux M.I., IC, diabète, etc.)
McDermott 2004 États-Unis	Relation IPS - pronostic fonctionnel	Cohorte prospective N = 676 AOMI : 259 suivi 2 ans	Baisse annuelle du test de marche 6 min : - 73 (IPS < 0,50), - 12,6 (IPS < 0,90) NS si IPS > 0,9 et - 76,8 (-135,-16) pour AOMI asympt. vs sain Risque incapacité à marche 6 min pour AOMI asympt. vs sain : OR 3,63 (1,58 – 8,36)
Selvin 2004 États-Unis	AOMI (IPS < 0,9): FR et prévalence	Étude transversale N = 2 174 Âge ≥ 40 ans	Prévalence AOMI : 4,3 % (14,5 % chez > 70 ans) Plus de 95 % des AOMI ont ≥ 1 FR CV
McDermott 2002 États-Unis		Cohorte prospective N = 847 (♀ ≥ 65 ans) AOMI : 257 suivi 3 ans	IPS < 0,60 corrélé à la survenue d'un handicap sévère lié à la marche dans les 3 ans (RR 1,3 à 2 selon les tests, p < 0,05)
Hooi 2001 Pays-Bas		Cohorte prospective N = 2 327 (40-78 ans) suivi 7,2 ans	Incidence de l'AOMI asymptomatique : 9,9 ‰ (7,3- 18,8) par an. Incidence globale de la claudication intermittente % asymptomatique avec FR : 9 % personnes-an

FR : facteurs de risque ; CV : cardio-vasculaire ; IC : insuffisance cardiaque CBV : cérébrovasculaire  
\* les 4 publications de Hooi concernent la même population (*Limburg study*)

**Tableau 5. IPS et risque cardio-vasculaire.**

Auteur Année Pays	Objet	Méthodologie	Conclusions et commentaires
Zheng 1997 États- Unis	Relation IPS – pathologies CV	Étude transversale N = 15 106 (45-64 ans)	La prévalence des maladies CV augmente avec la baisse de l'IPS. Pour un IPS < 0,90 l'OR est de 2,2 à 4,2. L'OR reste significatif chez les hommes de race blanche après ajustement pour l'âge et les FR CV
Lee 2004 Royau- me-Uni	Relation IPS – risque CV	Cohorte prospective N = 1 592 (55-74 ans) suivi 12 ans	Prévalence de l'AOMI (IPS < 0,90) > 18 % IPS < 0,90 est prédictif d'un risque accru d'IDM, <i>a</i> <i>fortiori</i> si IPS < 0,70 Méthodologie rigoureuse
Hooi 2004 Pays-Bas	Morbi-mortalité des AOMI asymptomatiques	Cohorte prospective (population générale) N = 3 649 (40-78 ans) suivi 7,2 ans	L'AOMI (IPS < 0,95) asymptomatique est associée à la morbidité CV, à la mortalité totale et CV mais pas à la mortalité non CV, après ajustement sur l'âge et les FR CV. Méthodologie rigoureuse
Jönsson 2002 Suède	Relation IPS – mortalité CV	Cohorte prospective N = 353 (50-89 ans) suivi 10 ans	Mortalité les 9 premières années du suivi : RR 2,05 (1,28-3,27) si IPS < 0,80 vs > 1,00 RR 3,38 (1,95-5,86) si IPS < 0,50 vs > 1,00

**Tableau 5. IPS et risque cardio-vasculaire (suite).**

<b>Auteur Année Pays</b>	<b>Objet</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Conclusions et commentaires</b>
Park 2005 États- Unis	Prévalence des facteurs de risque et pathologies CV dans l'AOMI	Étude transversale N = 118 IPS < 0,90 <i>versus</i> 118 IPS > 0,90 (70 ± 10 ans)	Prévalences significativement élevées (AOMI) Tabac, HTA, hypercholestérolémie, diabète, coronaropathie, valvulopathies (patients suivis en milieu spécialisé)
Murabito Royau- me-Uni 2003	Relation IPS – coronaropathie, AVC, mortalité % personnes âgées	Cohorte prospective (Framingham) N = 674 (74-95 ans) suivi 4 ans	Relation significative entre IPS < 0,9 et AVC ou AIT (RR 2,0 [0,9-2,1]) mais pas avec les coronaropathies ou la mortalité
Resnick 2004 États- Unis	Relation IPS – mortalité CV et globale	Cohorte prospective d'Indiens américains N = 4 393 (suivi et âge moyens : 8 et 56 ans)	RR mortalité ajusté (âge, sexe, diabète, HTA, fonction rénale, fibrinogène) si IPS < 0,90 : mortalité globale 2,05 (1,98 – 3,04) mortalité CV 3,76 (2,57 – 5,49)
New- man 1999 États- Unis	Relation IPS – morbi-mortalité CV et globale % AOMI ≥ 65 ans	Cohorte prospective N = 5 714 AOMI : 768 suivi moyen 5,1 ans	RR si AOMI (ajustés sur âge et FRCV) événements CV : mortalité CV : 2,03 (1,22, 3,37) mortalité globale : 1,62 (1,24, 2,12)

FR : facteurs de risque ; CV : cardio-vasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

### Références

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Écho-Doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Paris : Anaes ; 2002.

Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW, *et al.* Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care* 1998;16(3):177-82.

Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;153(7):666-72.

Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004;57(3):294-300.

Jönsson B, Skau T. Ankle-brachial index and mortality in a cohort of questionnaire recorded leg pain on walking. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24(5):405-10.

Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MC, Fowkes FG. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2004;110(19):3075-80.

McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, *et al.* Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004;292(4):453-61.



McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, *et al.* The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136(12):873-83.

Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163(16):1939-42.

Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, *et al.* Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(3):538-45.

Östergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, *et al.* Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25(1):17-24.

Park H, Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 2005;95(8):1005-6.

Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109(6):733-9.

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(6):738-43.

Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, *et al.* Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;131(1):115-25.

### **II.3. Conséquences du diagnostic**

#### **II.3.1. Prise en charge des facteurs de risque**

Dès le stade asymptomatique, le diagnostic d'AOMI invite à prendre en charge le risque cardio-vasculaire du patient pour éviter la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels, cardiaques ou neurologiques, puisque le risque est supérieur dès ce stade à celui des sujets normaux.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire habituels<sup>1</sup> sont à rechercher systématiquement, quand ils n'ont pas été eux-mêmes à l'origine de la recherche et du diagnostic de l'AOMI. Ces facteurs de risque (âge, sexe, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie et hypertension artérielle, mais aussi surcharge pondérale, sédentarité et abus d'alcool) sont associés à l'AOMI et aux complications vasculaires (infarctus du myocarde, AVC). Ces dernières dominant en fait le pronostic à ce stade de l'AOMI. La prise en charge des facteurs sur lesquels il est possible d'intervenir s'impose pour prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves et non pour traiter spécifiquement l'AOMI.

---

<sup>1</sup> Pour une description plus détaillée des facteurs de risque vasculaire et de leur prise en charge, se reporter à la recommandation de pratique clinique « Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle – Actualisation 2005 » [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), ou voir l'annexe des recommandations.

En dehors d'une étude de sous-groupe au sein de l'étude HOPE (ramipril *versus* placebo, voir plus loin), il n'existe pas d'étude d'intervention visant à prévenir des événements cardio-vasculaires graves au stade d'AOMI asymptomatique. Les données que l'on peut analyser et les recommandations que l'on peut proposer sont donc des extrapolations formulées à partir des études réalisées chez des patients ayant une AOMI symptomatique (claudication intermittente, voire formes plus sévères) et, le plus souvent, des facteurs de risque ou des complications cardio-vasculaires importants. En l'absence d'études réalisées spécifiquement au stade d'AOMI asymptomatique, cette prise en charge active est justifiée par :

- la fréquence des facteurs de risque cardio-vasculaire présents chez les patients ayant une AOMI asymptomatique ;
- le fait que le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires graves au stade d'AOMI asymptomatique est comparable à celui observé au stade de claudication intermittente.

La prescription de tout traitement médicamenteux dans la prévention du risque cardio-vasculaire en cas d'AOMI doit prendre en compte, pour chaque patient, le rapport bénéfices/risques attendu. L'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire identifiés oriente également l'indication du traitement. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de préciser dans quelles conditions l'association de différents traitements peut être recommandée.<sup>1</sup>

La mise en œuvre de ces prescriptions impose au patient des efforts notables, qui sont au mieux accompagnés dans le cadre d'un programme structuré d'éducation thérapeutique, tel qu'abordé au chapitre de la prise en charge du patient claudicant (chapitre III.6).

#### — Traitements antihypertenseurs par IEC

Une étude, HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), randomisée en double aveugle, a comparé les effets du ramipril à ceux d'un placebo, dans une population de patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée : insuffisance coronaire confirmée sans dysfonction ventriculaire gauche (80,4 %) et/ou un diabète associé à au moins un facteur de risque (38,4 %) et/ou une artérite des membres inférieurs (41,2 %) et/ou un antécédent récent d'AVC (10,8 %). La moitié des patients étaient hypertendus. Après un suivi moyen de 4,5 ans, le traitement par ramipril à la dose de 10 mg par jour a permis de réduire significativement un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et/ou l'accident vasculaire cérébral non fatal 14,0 % événements versus 17,8 %,  $p < 0,001$ . Une analyse de sous-groupe de cet essai a montré que le traitement par ramipril (10 mg/j) par rapport à un placebo prévenait significativement la survenue de complications cardio-vasculaires graves chez des patients atteints d'AOMI sans distinction de stade évolutif (1 725 patients symptomatiques *versus* 7 349 asymptomatiques), qu'ils soient ou non hypertendus. Sur un critère composite (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal), on observe une différence significative en faveur du ramipril, que l'IPS soit  $> 0,9$  sans signe clinique (RR = 0,83 [0,71 ; 0,96]) ou soit compris entre 0,6 et 0,9 sans signe clinique (RR = 0,72 [0,56 ; 0,92]) ou qu'il existe des signes cliniques (claudication, intervention de revascularisation ou amputation) (RR = 0,75 [0,61 ; 0,92]). La différence n'est pas significative si l'IPS est  $< 0,6$  sans signe clinique

---

<sup>1</sup> Dans l'étude HPS, l'effet bénéfique significatif de la simvastatine est observé chez les patients traités ou non par aspirine, bêta-bloquants et IEC. L'effet bénéfique de la simvastatine sur la survenue d'événements est plus important en cas de traitement par aspirine ou bêta-bloquants comparativement à l'absence de traitement ; l'inverse est observé en cas de traitement simultané par IEC. Dans l'étude HOPE, l'effet bénéfique du ramipril est identique que le patient soit traité ou pas simultanément par aspirine ou un autre antiagrégant plaquettaire, par bêta-bloquant ou par hypocholestérolémiant.

(RR = 0,77 [0,55 ; 1,09]). D'autres critères de jugement sont analysés (mortalité toutes causes, revascularisation), mais l'effet n'est le plus souvent pas significativement en faveur du ramipril dans les différents sous-groupes de patients. Les patients artéritiques inclus, même asymptomatiques, ont pour certains déjà des complications cardio-vasculaires sévères (AVC, infarctus, etc.). Cette étude peut être considérée comme de niveau de preuve 3. Elle justifie une recommandation de grade C en faveur de la prescription d'un IEC chez les patients avec AOMI asymptomatique, hypertendus ou non. On peut considérer que l'effet observé dans l'étude HOPE avec le ramipril est un effet de classe thérapeutique non spécifique du ramipril. L'AMM a été octroyée au seul ramipril sur la base de l'étude HOPE globale.

Chez les patients hypertendus et atteints d'AOMI, comme chez tous les patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire ou *a fortiori* en prévention secondaire, l'atteinte des valeurs cibles (TA < 140/90 ou 130/80 chez le diabétique) constitue un objectif majeur.

— Traitements hypocholestérolémiants par statines

Le bénéfice significatif du traitement par simvastatine (40 mg/j) par rapport à un placebo sur la survenue de décès toutes causes (RR = 0,87 [0,81 ; 0,94]) ou d'accidents cardio-vasculaires majeurs (infarctus fatals ou non, AVC fatals ou non, revascularisation) (RR = 0,76 [0,72 ; 0,81]) chez des sujets à haut risque cardio-vasculaire (pathologies coronariennes ou dans d'autres territoires artériels, diabète) est démontré dans l'essai randomisé HPS portant sur 20 536 patients publié en 2002. Cet effet de la simvastatine est indépendant du taux de cholestérol initial des patients. Une analyse de sous-groupe a été faite sur les patients ayant une AOMI symptomatique (voir plus loin chapitre III.1.2). Cette étude ne comprend pas de patients avec une AOMI asymptomatique. Par extrapolation de cette étude et par accord professionnel, le groupe de travail recommande l'utilisation d'une statine (en considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine) chez les patients ayant une AOMI asymptomatique, du fait du risque comparable de complications cardio-vasculaires graves.

Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible est un LDL < 1 g/l (équivalent de la prévention secondaire).

— Traitement antiagrégant plaquettaire

Par extrapolation des données disponibles chez les patients claudicants et par accord professionnel, le groupe de travail recommande l'utilisation selon les mêmes modalités d'un antiagrégant plaquettaire au stade d'AOMI asymptomatique, pour prévenir les événements cardio-vasculaires systémiques graves. L'argumentation est développée plus loin chez les patients claudicants (voir chapitre III.1.2).

— Sevrage tabagique

Aucun essai spécifique sur l'action du sevrage tabagique chez les sujets porteurs d'une AOMI asymptomatique n'a été identifié, mais son impact favorable est démontré sur le risque cardio-vasculaire général.

— Traitement du diabète

Le diabète multiplie le risque d'AOMI par 4 chez l'homme et par 6 chez la femme, et il décuple au moins le risque d'une amputation, dans les 2 sexes. À l'inverse, le traitement du diabète permet de diminuer les complications micro et

macrovasculaires. Dans l'étude UKPDS de 1998, le traitement intensif du diabète est associé à une diminution des infarctus du myocarde ( $p = 0,05$ ). Une étude observationnelle simultanée (UKPDS 35) a montré qu'une diminution de 1 % du taux d'HbA1c était associée à une réduction de 43 % des amputations ou des décès dus à une pathologie vasculaire périphérique ( $p < 0,0001$ ).

La nécessité d'un traitement optimal du diabète au stade asymptomatique de l'AOMI est d'autant plus forte que chez la moitié des diabétiques la claudication d'effort est absente, notamment en raison de la neuropathie associée.

### II.3.2. Dépistage clinique des autres localisations athéroscléreuses

La prévalence des autres localisations de la maladie artérielle étant particulièrement élevée chez les sujets ayant une AOMI même asymptomatique, leur dépistage doit être envisagé.

Un ECG est indispensable chez tous les patients atteints d'AOMI, à la recherche de signes d'une coronaropathie sous-jacente (TASC 2000). Le recours à des investigations plus performantes, mais aussi plus coûteuses (ECG d'effort, scintigraphie ou échocardiographie de stress voire coronarographie) doit être envisagé au moindre doute clinique ou électrocardiographique (TASC 2000). L'utilisation systématique de ces investigations n'a pas fait la preuve d'un rapport coût/efficacité favorable. Cependant le test d'effort peut être une option raisonnable.

La recherche d'une atteinte cérébrovasculaire par écho-Doppler cervical s'impose en cas de souffle cervical. Le screening systématique de tous les patients atteints d'AOMI soulève encore des discussions en termes de rapport coût/efficacité et d'implication pratique.

#### Références

Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic inter-society consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31(1 Part 2).

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360(9326):7-22.

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344(8934):1383-9.

Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes control and Complications Trial. Am J Cardiol 1995;75:894-903.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352(9131):837-53.

Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggiano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. J Vasc Surg 1996;23:645-9.

Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation 1997;96(9):3243-7.

Östergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, *et al.* Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25(1):17-24.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.

Waits JI, Byrne J, Claret GP, Farkouh ME, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94:3026-3049.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

### III. CLAUDICATION

La claudication intermittente artérielle traduit l'inadéquation entre les besoins des muscles impliqués dans l'exercice et le débit artériel disponible pour ces muscles. Elle est fonction de l'effort réalisé et de l'entraînement du patient, des modalités de la marche (vitesse, pente, régularité, nature du terrain, type d'activité), du siège des sténoses et occlusions, de l'état des bifurcations clés et du réseau de suppléance, ainsi que d'éventuels facteurs intercurrents (d'ordre orthopédique, cardio-pulmonaire, etc.).

Il existe un lien logique entre le siège de la douleur et le siège des lésions artérielles majeures. Les sténoses ou occlusions symptomatiques :

- de l'iliaque commune parlent au niveau de la fesse, de la cuisse ou du mollet ;
- de l'iliaque externe ou de la fémorale commune parlent au niveau de la cuisse ou du mollet ;
- de la fémorale superficielle ou de la poplitée parlent au niveau du mollet ;
- des artères jambières parlent au niveau du pied (crampe des orteils, de la semelle plantaire).

Certaines claudications sont trompeuses : claudication lombaire à type de lombalgie, claudication fessière à type de coxopathie, claudication de cuisse à type de dérangement interne du genou, claudication plantaire à masque podologique.

La claudication intermittente est estimée par la distance de marche (improprement appelée périmètre de marche) selon deux modalités :

- la distance pour laquelle la douleur musculaire apparaît : distance de marche sans douleur ;
- la distance pour laquelle la crampe oblige à l'arrêt de la marche : distance de marche absolue.

Il peut y avoir une grande différence entre ces deux modes d'évaluation de la claudication. On estime généralement que la distance absolue de claudication est la plus reproductible, celle qui témoigne le mieux de la sévérité de l'ischémie d'effort. Il est de bonne pratique d'apprécier ces deux paramètres.

La claudication est également évaluée à travers l'invalidité engendrée et le retentissement sur la qualité de vie du patient qui peuvent être quantifiés par des échelles validées.

### Références

Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26(3):517-38.

Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR *et al.* Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18: 253-65.

## **III.1. Objectifs de la prise en charge**

### III.1.1. Rappels de prévalence et d'histoire naturelle

#### — Prévalence

La prévalence de la claudication intermittente (CI) dans la population a été étudiée dans plusieurs études épidémiologiques. Le diagnostic repose en général sur un questionnaire standardisé (questionnaire de Rose, modifié par Leng). Une version française de ce questionnaire a été publiée et validée (Lacroix). La prévalence de la CI varie de 0,4 à 14 % selon les études et les populations étudiées (âge, sexe).

#### — Évolution locale

L'évolution de la CI est dans la grande majorité des cas bénigne. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. Dans l'étude de Framingham, seulement 30 % des patients présentaient encore des symptômes à 4 ans. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation varie entre 3 et 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Deux études indiquent que 1,8 % (Widmer 1985) à 2,5 % (Peabody 1974) des claudicants devront subir ultérieurement une amputation. D'autres publications avancent le chiffre maximum de 4 %.

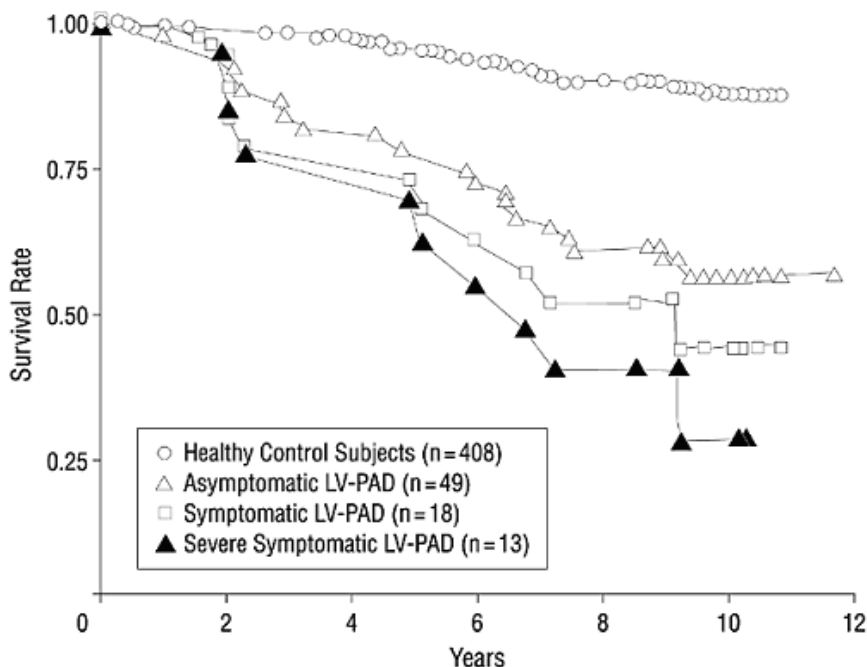
#### — Évolution systémique

Elle est semblable à celle du sujet asymptomatique, mais le risque coronarien est particulièrement élevé : 50 % des patients environ ayant une CI sont porteurs d'une atteinte coronaire. Une série de cas montre une incidence de l'atteinte coronaire de 90 % à la coronarographie chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire, dont 28 % de lésions tritronculaires (Herzer 1984).

La prévalence de l'atteinte cérébrovasculaire est évaluée autour de 30 % par l'écho-Doppler.

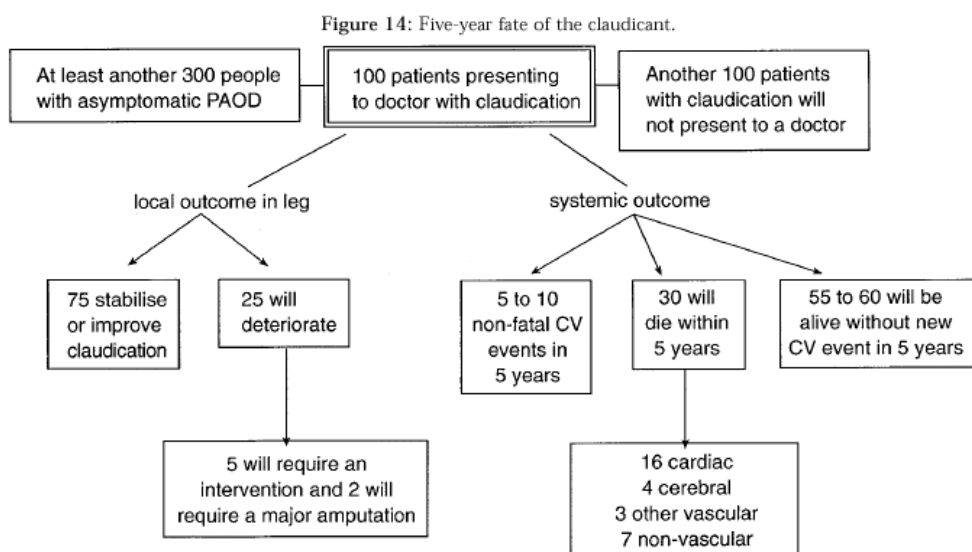
Le pronostic des patients ayant une AOMI symptomatique tient surtout à la survenue d'un syndrome coronarien aigu ou d'un AVC. L'incidence annuelle d'infarctus non mortel est de l'ordre de 1 à 4 %.

La sévérité de l'AOMI évaluée sur la valeur de l'IPS paraît être un marqueur indépendant important du pronostic. Le taux de survie est proportionnel au niveau de l'IPS (Criqui, Leng).



**Figure 1.** Taux de survie selon la sévérité de l'artériopathie (adapté de Criqui, 1992). Dans une population de 1 492 femmes de plus de 65 ans étudiée par Vogt, la mortalité à 4 ans est de 9,5 % si l'IPS est  $> 0,90$  contre 53,7 % si il est  $\leq 0,90$ . Dans l'étude CASS la présence d'une AOMI majeure de 25 % le taux de mortalité.

L'évolution du patient présentant une AOMI symptomatique est bien résumée dans la figure 2.



**Figure 1.** Avenir sur 5 ans du patient claudicant (adapté de TASC 2000).

### III.1.2. Objectifs systémiques (prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé (NdP 2). Sa prise en charge doit reposer sur le contrôle des facteurs de risque pour éviter la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels, cardiaques ou neurologiques.

La prescription de tout traitement médicamenteux dans la prévention du risque cardio-vasculaire en cas d'AOMI doit prendre en compte, pour chaque patient, le rapport bénéfices/risques attendu. L'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire identifiés oriente également l'indication du traitement. Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de préciser dans quelles conditions l'association de différents traitements peut être recommandée.

La mise en œuvre de ces prescriptions impose au patient des efforts notables, qui sont au mieux accompagnés dans le cadre d'un programme structuré d'éducation thérapeutique (voir plus loin).

#### — Traitements antihypertenseurs par IEC

Une analyse de sous-groupe de l'essai randomisé HOPE, dont les résultats globaux sur le critère principal ont été détaillés en II.3.1, a montré que le traitement par ramipril (10 mg/j) par rapport à un placebo prévenait significativement la survenue de complications cardio-vasculaires graves chez des patients atteints d'AOMI sans distinction de stade évolutif (1 725 patients symptomatiques *versus* 7 349 asymptomatiques), qu'ils soient ou non hypertendus. Sur un critère composite (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal), on observe une différence significative en faveur du ramipril, que l'IPS soit  $> 0,9$  sans signe clinique (RR = 0,83 [0,71 ; 0,96]) ou soit compris entre 0,6 et 0,9 sans signe clinique (RR = 0,72 [0,56 ; 0,92]) ou qu'il existe des signes cliniques (claudication, intervention de revascularisation ou amputation) (RR = 0,75 [0,61 ; 0,92]). La différence n'est pas significative si l'IPS est  $< 0,6$  sans signe clinique (RR = 0,77 [0,55 ; 1,09]). D'autres critères de jugement sont analysés (mortalité toutes causes, revascularisation), mais l'effet n'est le plus souvent pas significativement en faveur du ramipril dans les différents sous-groupes de patients. Les patients artéritiques inclus ont pour certains déjà des complications cardio-vasculaires sévères (AVC, infarctus, etc.). Dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude HOPE, le ramipril a un effet bénéfique significatif sur le critère composite principal (RR = 0,78 [0,70 ; 0,86]), sur les morts de causes vasculaires (RR = 0,74 [0,64 ; 0,87]), sur les infarctus (RR = 0,80 [0,70 ; 0,90]), sur les AVC (RR = 0,68 [0,56 ; 0,84]) et les décès toutes causes confondues (RR = 0,84 [0,75 ; 0,95]). L'effet n'est pas significatif sur les décès de cause non vasculaire (RR = 1,03 [0,85 ; 1,26]). Du fait de ce bénéfice dans la population globale des sujets à haut risque d'événements cardio-vasculaires graves sur les décès de cause vasculaire et de toutes causes, cette étude peut être considérée comme de niveau de preuve 1. Elle justifie une recommandation de grade A en faveur de la prescription d'un IEC chez les patients à haut risque vasculaire, dont font partie les patients artéritiques symptomatiques, en considérant que l'effet observé dans l'étude HOPE avec le ramipril est un effet de classe thérapeutique non spécifique du ramipril. L'AMM a été octroyée au seul ramipril sur la base de l'étude HOPE globale dans l'indication « Prévention des complications cardiovasculaires chez les patients à haut risque vasculaire (notamment les coronariens et les diabétiques), ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée ».

Chez les patients hypertendus et atteints d'AOMI, comme chez tous les patients hypertendus à haut risque cardio-vasculaire ou *a fortiori* en prévention secondaire,



l'atteinte des valeurs cibles (TA < 140/90 ou 130/80 chez le diabétique) constitue un objectif majeur.

— Traitements hypocholestérolémiants

▪ Statines

Le bénéfice significatif du traitement par simvastatine (40 mg/j) par rapport à un placebo sur la survenue de décès toutes causes (RR = 0,87 [0,81 ;0,94]) ou d'accidents cardio-vasculaires majeurs (infarctus fatals ou non, AVC fatals ou non, revascularisation) (RR = 0,76 [0,72 ;0,81]) chez des sujets à haut risque cardio-vasculaire (pathologies coronariennes ou dans d'autres territoires artériels, diabète) est démontré dans l'essai randomisé HPS portant sur 20 536 patients publié en 2002. Cet effet de la simvastatine est indépendant du taux de cholestérol initial des patients. Une analyse de sous-groupe a été faite en fonction des pathologies vasculaires préexistantes, y compris AOMI symptomatiques, concernant la survenue d'accident vasculaire majeur : elle ne met pas en évidence de variations significatives du risque relatif quel que soit le groupe considéré (le RR, calculé à partir des données de la publication, est égal à 0,75 [0,63 ;0,89] chez les artéritiques symptomatiques). Du fait de ce bénéfice dans la population globale des sujets à haut risque d'événements cardio-vasculaires graves sur les décès de cause vasculaire et de toutes causes, cette étude peut être considérée comme de niveau de preuve 1. Elle justifie une recommandation de grade A en faveur de la prescription d'une statine chez les patients à haut risque vasculaire, dont font partie les patients artéritiques symptomatiques, en considérant que l'effet observé dans l'étude HPS avec la simvastatine est un effet de classe thérapeutique non spécifique de la simvastatine.

▪ Autres hypocholestérolémiants

Une méta-analyse Cochrane a retenu 7 essais cliniques de bonne qualité (698 patients) après revue exhaustive de la littérature (Leng 2002). Aucun de ces essais n'étudiait les statines. Elle a étudié la réduction de la mortalité chez des patients claudicants (3 essais retenus). La méta-analyse ne montre pas de résultat significatif. Il en est de même pour chacun des 3 essais individuellement. Les événements cardio-vasculaires non fatals étaient étudiés dans 2 essais. Leur incidence a été plus élevée, mais non significative, dans les bras traités, dans chaque essai.

La méta-analyse réalisée pour ce travail a repris les données concernant le glycosaminoglycane (Sulodexide) et n'a pas mis en évidence d'effet sur les événements cardio-vasculaires.

▪ Objectif thérapeutique

Chez le patient atteint d'AOMI asymptomatique ayant une hypercholestérolémie, la valeur cible est un LDL < 1 g/l (équivalent de la prévention secondaire).

— Traitement antiagrégant plaquettaire

▪ Aspirine

Contrairement aux autres localisations (coronariennes et vasculaires cérébrales) de l'athérombose, l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des complications de l'artériopathie des membres inférieurs n'a été évaluée spécifiquement chez l'artériopathe que dans des essais portant de faibles effectifs et à des doses supérieures aux doses actuellement recommandées ; il n'y a donc pas eu de larges essais spécifiquement dans l'AOMI avec l'aspirine (voir argumentaire 1<sup>re</sup> partie). En fait, les quelques études contrôlées disponibles sont anciennes et de petite taille, et

ont utilisé des doses d'aspirine plus élevées, anti-inflammatoires plus qu'antiagrégantes (900 mg et 1 500 mg), que celles actuellement recommandées (75 à 160 mg/j). La seule conclusion qui ressort de la méta-analyse est l'existence d'un risque significatif d'hémorragies, notamment digestives, qui peut s'expliquer par les doses employées. Cela rejoint l'observation de la méta-analyse de l'*Antithrombotic trialists' collaboration* (ATC) qui montre que l'effet bénéfique significatif de l'aspirine sur les accidents cardio-vasculaires (infarctus, AVC et morts vasculaires) diminue avec l'augmentation de la dose journalière prescrite. Cependant, de même que les antécédents coronariens et vasculaires cérébraux, l'AOMI est un marqueur important et reconnu de risque cardiovasculaire élevé. Les patients ayant une AOMI symptomatique ont très fréquemment une atteinte coronarienne et/ou vasculaire cérébrale associée qui justifie un traitement par aspirine. Les patients présentant une AOMI, associée ou non à une atteinte coronarienne et/ou cérébrale liée à l'athérosclérose, font partie des patients « à haut risque cardiovasculaire » pour lesquels un rapport bénéfice/risque de l'aspirine est établi, bien qu'il n'y ait pas de données directes actuellement disponibles spécifiquement chez les patients présentant une AOMI isolée.

L'absence d'études menées spécifiquement chez des patients ayant une AOMI, symptomatique ou non, n'empêche pas la plupart des recommandations internationales de prôner l'utilisation de l'aspirine à petites doses (75 à 160 mg/j) chez les patients claudicants. Cette recommandation est fondée sur les effets largement démontrés sur la prévention des complications cardio-vasculaires graves (infarctus, AVC et morts vasculaires) : RR = 0,81 (0,76 ;0,88) d'après les données de l'ATC. Les études incluses dans cette méta-analyse contiennent des patients ayant une AOMI, mais on ne sait pas combien et à quel stade. Cette extrapolation à partir des données d'une méta-analyse concluant à un effet bénéfique sur la survenue de complications cardio-vasculaires graves justifie une recommandation de grade B de prescrire de l'aspirine à faibles doses (75 à 160 mg/j) en cas d'AOMI symptomatique. L'aspirine n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans l'indication AOMI, alors que l'AMM existe pour la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire d'origine coronarienne ou vasculaire cérébrale.

- Thiopyridines

La ticlopidine n'est actuellement pratiquement plus utilisée du fait de ses effets secondaires hématologiques.

L'étude CAPRIE a comparé le clopidogrel (75 mg/j) à l'aspirine (325 mg/j) considérée comme le traitement de référence. Dans cette étude, le clopidogrel apparaît plus efficace que l'aspirine en prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient à haut risque sur un indicateur composite comprenant AVC, infarctus et mort d'origine vasculaire (RR = 0,913 [0,835 ;0,997]). Mais cette différence est de faible ampleur et « limite » en termes de significativité. Elle n'existe plus si l'on prend en compte dans l'indicateur composite la mortalité toutes causes (RR = 0,930 [0,858 ;1,009]). Pareillement si l'on inclut l'amputation dans l'indicateur. L'analyse en sous-groupe indique que cette différence tient essentiellement à la différence significative mise en évidence dans le groupe AOMI « établie » : dans le sous-groupe où la pathologie qualifiante est l'AOMI établie : RR = 0,762 [0,638 ;0,912] ; dans le sous-groupe où la pathologie qualifiante est l'infarctus, RR = 1,037 [0,880 ;1,221] ; et dans le sous-groupe où la pathologie qualifiante est l'AVC : RR = 0,927 [0,813 ;1,057]. Paradoxalement, pour le clopidogrel, la prise en compte de l'analyse en sous-groupe tend à souligner une différence significative dans l'AOMI relativement à l'aspirine, en remettant en cause l'intérêt du clopidogrel relativement à l'aspirine pour les autres

patients à haut risque cardio-vasculaire. Cette analyse en sous-groupe favorable à l'utilisation du clopidogrel chez les patients ayant une AOMI « établie » a conduit à l'attribution pour ce médicament d'une AMM spécifiquement dans l'indication AOMI établie. L'étude CAPRIE n'apporte pas d'information pour ce qui est de la variation de l'effet en fonction des médicaments utilisés de manière concomitante.

Ces résultats (effet global faible sur la seule mortalité par accidents cardio-vasculaires graves et pas toutes causes, analyse en sous-groupe favorable à un effet bénéfique du clopidogrel seulement en cas d'AOMI symptomatique) invitent à recommander le clopidogrel (75 mg/j) avec un grade B en cas d'AOMI symptomatique. Cette analyse est à rapprocher des publications récentes du NICE (2005) et de l'ESC expert consensus document (2004).

Il faut souligner le différentiel de prix considérable entre le clopidogrel et l'aspirine. Cette différence mérite d'être prise en compte au moment de la prescription.

— Traitement du diabète

Le diabète multiplie le risque d'AOMI par 4 chez l'homme et par 6 chez la femme, et il décuple au moins le risque d'une amputation, dans les 2 sexes. À l'inverse, le traitement du diabète permet de diminuer les complications micro et macrovasculaires. Dans l'étude UKPDS de 1998, le traitement intensif du diabète est associé à une diminution des infarctus du myocarde ( $p = 0,05$ ). Une étude observationnelle simultanée (UKPDS 35) a montré qu'une diminution de 1 % du taux d'HbA1c était associée à une réduction de 43 % des amputations ou des décès dus à une pathologie vasculaire périphérique ( $p < 0,0001$ ).

— Sevrage tabagique

Une revue systématique de la littérature de Girolami en 1999 a identifié et retenu 4 essais prospectifs non comparatifs étudiant l'effet de l'arrêt du tabac chez les patients au stade de la claudication intermittente. L'hétérogénéité des critères de jugement n'a pas permis d'en faire la méta-analyse. L'une de ces études ne montrait pas d'amélioration significative du périmètre de marche ou de l'IPS après cessation du tabagisme. Une autre mettait en évidence un allongement significatif du périmètre de marche après arrêt du tabac. Mais cela n'a pas été confirmé par une étude ultérieure de plus grande ampleur, qui en revanche relevait la poursuite du tabac comme facteur de risque d'échec des procédures de revascularisation.

La revue systématique n'a pas détaillé la 4<sup>e</sup> étude, en l'absence de données brutes. Il s'agissait d'une petite cohorte prospective publiée en 1978 (NdP 4) étudiant les événements indésirables et la survie chez 60 patients claudicants adressés dans un centre de chirurgie vasculaire. 20 patients (33 %) avaient diminué (< 10 cigarettes/jour) ou cessé leur consommation tabagique, 39 (65 %) n'avaient pas modifié leur tabagisme, 1 (1,7 %) n'avait jamais fumé. Le recueil des événements indésirables et fatals commençait après 12 mois d'observation. Le taux de survie du groupe ayant diminué ou cessé son tabagisme est devenu significativement supérieur dès 24 mois d'observation.

Quick, en 1982, a montré sur une cohorte de 122 patients une amélioration significative en 10 mois de la pression systolique à la cheville après effort et de la distance maximale de marche après arrêt du tabac, alors que la pression systolique de cheville au repos s'altérait chez les fumeurs persistants.

### III.1.3. Objectifs spécifiques et évaluation au niveau des membres inférieurs

L'augmentation de la distance de marche participe à l'amélioration de la qualité de vie perçue par le patient, et constitue de ce fait une cible importante de la prise en charge du patient au stade de la claudication intermittente.

Le consensus TASC de 2000 retient 4 critères d'efficacité pour le traitement de la CI :

- amélioration de la distance de marche évaluée par un protocole standardisé ;
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire ;
- amélioration de la qualité de vie ;
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés.

#### — Évaluation de la distance de marche.

L'évaluation objective de la distance de marche repose sur un test standardisé sur tapis roulant à vitesse constante. Il permet d'apprécier la distance d'apparition de la douleur et la distance maximale de marche. Cette évaluation objective est préférable à l'évaluation non standardisée du périmètre de marche.

Les modifications de la distance de marche peuvent être indépendantes de l'IPS. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose donc préférentiellement sur la mesure de la distance de marche.

#### — Amélioration des symptômes

Pour être quantifiable, l'évaluation de l'amélioration des symptômes doit reposer sur une classification de la claudication intermittente. La classification de Rutherford paraît la mieux appropriée, distinguant 3 classes de claudication : légère, modérée et sévère. Le passage au moins d'une classe à une autre permet d'évaluer l'amélioration de la symptomatologie. Des questionnaires spécifiques ont été développés pour permettre une évaluation objective de l'importance des symptômes. Ainsi le *Walking Impairment Questionnaire* paraît bien adapté à la claudication intermittente.

#### — Évaluation de la qualité de vie.

L'évaluation de la qualité de vie repose sur l'utilisation de questionnaires standardisés (SF-36 ou RAND-36) permettant d'obtenir des informations de quatre types : statut fonctionnel (adaptation aux activités quotidiennes), impression de bonne santé, état de bien-être psychologique, adaptation sociale. L'existence d'une AOMI semble entraîner une altération globale de la qualité de vie évaluée par le malade. La manière dont un patient perçoit l'impact de sa maladie et en particulier celui de la CI dépend largement de l'âge du patient. Le traitement médical semble influencer favorablement la qualité de vie.

#### — Preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés

Elle repose sur l'utilisation de méthodes d'imagerie. La mesure de l'IPS n'est ici pas suffisante.

#### Références

Collaborative meta-analysis of randomised controlled trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic trialists' collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86.

Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic inter-society consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 Part 2).

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.

Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996;23:645-9.

Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-5.

Breslau PJ, Jorning PJG, Dassen P. The natural history of intermittent claudication, a prospective study. Presented at 2<sup>nd</sup> International Vascular Symposium, September 1986.

Criqui MH, Langer RD, Fronek A, *et al.* Mortality over a period of ten years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.

Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-3.

Dormandy J. Peripheral vascular disease. *Med North Am.* 1994;353-60.

Hennerici M, Aulich A, Sandeman W, Freund H-J. Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 1981;12:750-8.

Eagle KA, Rihal CS, Foster ED, Mickel MC, Gersh BJ. Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;5:1091-5.

Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.

Girolami B, Bernardi E, Prins MH, Ten Cate JW, Hettiarachchi R, Prandoni P, *et al.* Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(4):337-45.

Hertzer NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, Graor RA, *et al.* Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* 1984;199:223-33.

Hughson WG, Mann JI, Tibbs DJ, Woods HF, Walton I. Intermittent claudication: factors determining outcome. *BMJ* 1978;1(6124):1377-9.

Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Bækgaard N, Tønnesen KH, Schroeder T, *et al.* Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *BMJ* 1986;293:1137-40.

Lacroix P, Abovans V, Boissier C, Bressollette L, Léger P. Validation d'une traduction française du questionnaire d'Edimbourg au sein d'une population de consultants en médecine générale. *Arch Mal Cœur* 2002;95 :596-600.

Leng GC, Fowkes FGR. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;45(10):1101-9.

Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 1996;313:1440-3.

McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989;3(3):273-7.

National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and dipyridamole for the prevention of atherosclerotic events. Technology appraisal. London: NICE;2005.

Östergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, *et al.* Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25(1):17-24.

Peabody CN, Kannel WB, McNamara PM. Intermittent claudication. Surgical significance. *Arch Surg* 1974;109(5):693-7.

Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol* 1990;2:142-56.

Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO* 1962;27:6456-8.

Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB, *et al.* Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *J Am Med Assoc* 1993;270:465-9.

Widmer LK, Biland L, Da Silva A. Risk profile and occlusive periphery artery disease (OPAD). Proceedings of the 13th Interbational Congress of Aangiology. Athens: 1985.

Peabody CN, Kannel WB, McNamara PM. Intermittent claudication. Surgical significance. *Arch Surg* 1974;109(5):693-7.

Quick CRC, Cotton CL. Measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69S:24-6.

Weitz JI, Byrne J, Clagett P, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026-49.

### **III.2. Traitements symptomatiques médicamenteux**

Comme pour les autres modalités thérapeutiques, l'objectif du traitement médicamenteux est multiple :

- éviter les complications systémiques et le risque de mort lié à l'athérombose ;
- améliorer la gêne fonctionnelle et donc la qualité de vie par une augmentation de la distance de marche.
- 

Plusieurs classes thérapeutiques ont été évaluées dans cette indication.

#### **III.2.1. Vasodilatateurs**

Les vasodilatateurs constituent la classe thérapeutique la plus anciennement utilisée dans la claudication intermittente. Leurs modes d'actions sont multiples et diffèrent d'une molécule à l'autre.

Plusieurs d'entre elles ont montré une efficacité sur la claudication dans des essais contrôlés randomisés de petite taille. La méta-analyse est significative pour le cilostazol (non disponible en France) et la pentoxifylline au niveau de critères intermédiaires seulement, ainsi que pour le buflomedil dans le seul essai retenu (tableau 6). Un effet positif significatif du naftidrofuryl a également été démontré sur une échelle de qualité de vie élaborée pour être sensible au handicap de l'artériopathie.

Aucune évaluation n'est disponible quant à un éventuel effet positif sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle du membre et le risque d'amputation. L'évaluation initiale des molécules disponibles en France était basée sur des essais thérapeutiques de petite taille. Le service médical rendu a été jugé insuffisant par l'Afssaps en 2004 (<http://agmed.sante.gouv.fr/>).

**Tableau 6.** Traitement médical de la claudication intermittente : « effect size »<sup>1</sup> des vasodilatateurs.

Variable	Cilostazol vs placebo 5 études ; 1 696 patients	Buflomedil vs placebo n = 1 ; 40 p	Pentoxifylline vs placebo n = 5 ; 813 p
Durée sans douleur	5,31 (p=0,0000)	-	-
Distance sans douleur	2,46 (Het p=0,07)*	0,78 (p = 0,03)	ns
Distance maximale de marche	2,15 (p=0,0000)	0,89 (p = 0,01)	2,66 (p=0,0000)

\* Test en faveur d'une hétérogénéité entre les essais inclus dans la méta-analyse

### III.2.2. Prostaglandines

La PGE1, l'iloprost et le beraprost (analogues de la PGI2) ont été testés. Leurs effets systémiques et sur le taux d'amputation concernent les patients en ischémie chronique sévère. Seule la PGE1, non disponible en France, a démontré une efficacité sur la claudication (périmètre ?) comparable à celle des vasodilatateurs. Les études sur le beraprost sont contradictoires et la méta-analyse est négative.

**Tableau 7a.** Traitement médical de la claudication intermittente « prostaglandines ».

Critère (risque relatif)	Beraprost vs placebo 2 études ; 1 184 p	Iloprost vs placebo 3 études ; 953 p	PGE1 vs placebo 4 études ; 1 793 p
Mortalité totale	ns	0,62 (p = 0,06)	ns
Mortalité cardio-vas.	ns	ns	ns
AVC fatal	ns	ns	ns
AVC non fatal	ns	ns	ns
IDM fatal	ns	ns	ns
IDM non fatal	ns	ns	ns
Amputations	ns	ns	ns
Événements vasculaires	0,61 (p = 0,01)	ns	ns

**Tableau 7b.** « Effect size » des prostaglandines sur les paramètres de la claudication intermittente.

Critère (« effect size »)	Beraprost vs placebo 2 études ; 1 184 p	Iloprost vs placebo 3 études ; 953 p	PGE1 vs placebo 4 études ; 1 793 p
Distance de gêne	ns	ns	2,10 (p = 0,02)
Distance de marche	ns	ns	ns

<sup>1</sup> Effect size : indice statistique correspondant à la différence entre la valeur moyenne du groupe traité et celle du groupe témoin, divisée par l'écart-type de la variable étudiée.

### III.2.3. Hypocholestérolémiants

#### — Statines

En matière d'hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique en matière d'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs à 1 an.

Trois essais randomisés retenus pour la synthèse quantitative de la littérature ont étudié l'effet des statines sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs (*tableau 8a*). Leur méta-analyse (simvastatine ou atorvastatine *versus* placebo, HAS 2005) montre l'intérêt de prescrire une statine dans l'AOMI pour améliorer la gêne fonctionnelle au niveau des membres inférieurs avec un effet bénéfique sur :

- le temps de marche maximal (sec) (ES = 2,45, IC95 % 2,16 à 2,73, p = 0,0000) ;
- le temps de marche sans douleur (sec) (ES = 4,14, IC95 % 3,76 à 4,52, p = 0,0000) ;
- le périmètre de marche maximal (ES = 3,30, IC95 % 2,65 à 3,95, p = 0,0000) ;
- le périmètre de marche sans douleur (ES = 2,61, IC95 % 2,18 à 3,04, p = 0,0000) ;

**Tableau 8a.** Effet des statines sur la claudication (CI) : essais randomisés *versus* placebo.

	<b>Aronow 2003</b>	<b>Mohler III 2003</b>	<b>Mondillo 2003</b>
Traitement étudié	Simvastatine 40 mg	Atorvastatine 10 ou 80 mg	Simvastatine 40 mg
Critère principal	Temps de marche sur tapis roulant avant CI	Évolution sur 12 mois du temps de marche maximal	« performance à la marche »
Insu	Non déterminable	Double insu	Double insu
Critères d'inclusion principaux	CI ; LDL > 1,25 g/l ; IPS < 0,9 ; <b>60 à 80 ans</b>	CI ; LDL ≤ 1,60 g/l ; IPS ≤ 0,9 (et - 20 % à l'effort)	CI ; CT > 2,20 g/l ; IPS ≤ 0,9 ; sténose > 50 % bilatérale
Effectif (ttt/placebo)	31/29	120 (10 mg)/120 (80 mg)/111	43/43
Durée du suivi	12 mois	12 mois	6 mois
Autres ttt préconisés	Cilostazol	Aspirine	-
Remarques	Article court. Évaluation méthodologique limitée	Randomisation stratifiée pour tabac et diabète	Critère principal mal précisé
Résultats	Positif à 6 et 12 mois (p < 0,0001)	Négatif pour le critère principal Positif pour la distance maximale sans douleur (groupe 80 mg uniquement)	Positif sur chaque critère : distance (sans douleur et maximale) à 3 (p < 0,01) et 6 mois (p < 0,005) IPS (repos et post-effort, p < 0,01)

#### — Autres hypocholestérolémiants

Deux essais montrent une réduction significative de la progression de la maladie sur les images de l'angiographie (CLAS : colestipol + niacine ; St Thomas's Trial :



traitement selon le type de dyslipidémie : cholestyramine, clofibrate, acide nicotinique). En l'absence d'une corrélation clairement évaluée entre les signes angiographiques et le retentissement fonctionnel, ces résultats ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ces traitements sur les signes cliniques liés à l'ischémie d'effort.

La méta-analyse HAS (*tableau 8b*) pour les critères liés à la claudication montre un effet bénéfique du glycosaminoglycane sur le périmètre de marche sans douleur (ES = 1,51, IC95 % 0,70 à 2,33, p = 0,0000) (Corsi 1985 glycosaminoglycane *versus* placebo : 1 essai, 30 patients).

La méta-analyse Cochrane ne montre pas de modification significative du périmètre de marche en termes de distance de marche sans douleur [différence des moyennes pondérée (IC95 %) : - 13,4 (- 56; 29)] (méta-analyse de 2 essais : Corsi 1985 glycosaminoglycane *versus* placebo : 1 essai, 30 patients ; Gans 1990 : huile de poisson *versus* placebo, 37 patients suivis 4 mois).

**Tableau 8b.** Effet des hypocholestérolémiants sur la claudication (données issues de la méta-analyse HAS).

Critères binaires	Glycosaminoglycane (sulodexide) vs placebo 1 essai ; 30 patients	Benzafibrate vs placebo 1 étude ; 1 568 p	Statines vs placebo [nombre d'études/nombre total de patients]
	Risque relatif	Risque relatif	Risque relatif
Mortalité totale	-	ns	0,88 (p < 0,001) [4/21 045]
Mortalité cardio-vas.	ns	ns	0,83 (p < 0,001) [3/20 976]
AVC fatal	-	ns	ns
AVC non fatal	-	ns	ns
IDM fatal	-	ns	ns
IDM non fatal	-	ns	ns
Amputations	-	-	ns
Événements vasculaires	ns	ns	0,81 (p < 0,001) [3/7 188]
Critères continus	Effet taille	Effet taille	Effet taille
Distance de gêne	1,51 [0,70 – 2,33]	-	2,37 (p < 0,001) [1/86]
Distance de marche	-	-	3,30 (p < 0,001) [3/185]

#### III.2.4. Divers

D'autres substances médicamenteuses ont été testées dans l'artériopathie au stade de claudication intermittente :

- les antivitamines K ont montré une balance bénéfique/risque défavorable liée aux complications hémorragiques (voir argumentaire 1<sup>re</sup> partie) ;
- la vitamine E n'a pas montré d'effet favorable (voir argumentaire 1<sup>re</sup> partie) ;
- la testostérone n'a pas montré d'effet favorable (voir argumentaire 1<sup>re</sup> partie) ;
- l'ail n'a pas montré d'effet favorable (voir argumentaire 1<sup>re</sup> partie).

Le ramipril a montré un bénéfice sur les complications systémiques de l'athérombose y compris en l'absence d'HTA.

#### III.2.5. Associations médicamenteuses

Les associations des différents traitements médicamenteux n'ont pas fait l'objet d'évaluations expérimentales systématiques spécifiques publiées à ce jour, mais les

études portant sur une molécule ont été réalisées chez des patients dont les traitements médicamenteux associés répondaient aux règles de l'art concernant la prise en charge de la maladie, et les études de sous-groupes n'ont pas montré d'interaction significative. C'est ainsi que les statines ont montré leur efficacité chez des patients traités par antiagrégants plaquettaires. Dans l'étude portant sur le ramipril, les patients traités par statine pour dyslipémie avaient un bénéfice comparable aux autres. Enfin, l'association d'aspirine et de thiopyridine a été montrée supérieure à l'aspirine seule après angioplastie coronaire et fait actuellement l'objet d'un essai de prévention secondaire qui comporte un contingent de patients atteints d'artériopathie.

Ces associations posent la question du risque lié aux interactions médicamenteuses, notamment chez les sujets prédisposés sur le plan métabolique. Cela incite à la prudence, et à privilégier les associations combinant les molécules les plus efficaces et celles combinant les bénéfiques systémiques et fonctionnels. Ce raisonnement est en faveur de l'association de traitements antiagrégants plaquettaires et de statines, au détriment des vasodilatateurs, et tend à privilégier le ramipril pour le traitement des sujets atteints d'AOMI hypertendus. Il faut cependant noter que les résultats de HOPE étaient obtenus dans une population à haut risque dont la pression artérielle moyenne à l'inclusion était normale (139/79 mmHg).

Les bêta-bloqueurs (bisoprolol), non contre-indiqués chez l'artériopathe au stade de claudication intermittente, sont en principe réservés aux patients présentant une coronaropathie clinique.

### **III.3. Chirurgie et traitements endovasculaires**

La prise en charge doit tenir compte des éléments suivants : le stade clinique, l'état général du patient, le niveau lésionnel et le type de lésion à traiter. Les indications doivent être discutées de façon pluridisciplinaire en tenant compte du rapport bénéfice/risque de la thérapeutique pour chaque patient en fonction de ces différents paramètres.

#### **III.3.1. Stade clinique**

Au stade de claudication, le traitement de première intention est médical (rééducation et contrôle des facteurs de risque). Les techniques de revascularisation sont parfois proposées chez des patients présentant des lésions iliaques, aortiques ou fémorales, très invalidés par leur claudication après échec du traitement médical. Ce principe a été remis en question par une étude médico-économique de de Vries en 2002 qui ne tient cependant pas compte du risque systémique de la maladie athéromateuse.

Chez le patient en ischémie aiguë ou en ischémie permanente chronique, le sauvetage du membre justifie la recherche de solutions de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale même risquée, chaque fois que l'état local et le pronostic général du patient le permettent. Dans les deux cas de figure, la sympathectomie ne conserve plus guère d'indication consensuelle.

#### **III.3.2. Type de lésions**

La morphologie des lésions athéromateuses conditionne la qualité du résultat des angioplasties, les lésions courtes, centrées et uniques donnant les meilleurs résultats. On aura donc plus facilement recours à la chirurgie classique en cas de lésions longues ou multiples. La pose d'endoprothèse (*stent*) après angioplastie n'est justifiée

qu'en cas de résultat non satisfaisant (gradient de pression résiduel ou dissection), de resténose ou de principe en première intention pour les recanalisations.

### III.3.3. Topographie

Les angioplasties donnent de meilleurs résultats au niveau aorto-iliaque qu'au niveau fémoro-poplité.

#### — Étage aorto-iliaque

Les résultats publiés sur l'angioplastie des sténoses aortiques font référence à des séries de dimensions limitées. Néanmoins les résultats cliniques apparaissent similaires à ceux de la chirurgie, pour une morbidité moindre (102 patients, suivi en moyenne de 51 mois).

Une méta-analyse de Johnston en 1993 portant sur 667 cas d'angioplastie iliaque pour des sténoses iliaques ou fémorales communes rapporte 96,5 % de succès techniques immédiats (sténoses : 98,6 %, recanalisations : 81,6 %), 0,3 % de décès et 7,6 % de complications (majeures : 3,9 %, mineures : 4,4 %, en cas de dilatations de sténoses : 7,2 % de recanalisations d'occlusions : 13,2 %). Pour les sténoses, les perméabilités à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 77,2, 61,2 et 54 % ; en cas d'occlusion : 59,8 % à 1 an, 48 % à 3 ans.

Une étude hollandaise de Bosch en 1998 comparant pour une sténose iliaque au stade de la claudication l'intérêt de la mise en place systématique d'une endoprothèse à l'angioplastie transluminale seule et à la mise en place de prothèses électivement en cas d'échec radiologique ou hémodynamique de l'angioplastie a montré que cette troisième attitude donnait d'aussi bons résultats à long terme avec une économie financière substantielle. Pour cette raison, la mise en place d'une prothèse ne se justifie qu'en cas de sténose résiduelle, de dissection obstructive et de gradient de pression résiduel significatif. Le consensus TASC de 2000 rapporte cependant qu'une endoprothèse est fréquemment mise en place en première intention pour optimiser les résultats et « éviter les migrations distales en cas de recanalisation des occlusions ».

Le pontage aorto-bifémoral reste le traitement de référence dans les lésions aorto-iliaques diffuses, et notamment les occlusions iliaques bilatérales étendues. Les indications d'endartériectomies reculent progressivement devant le succès des traitements endovasculaires.

Le pontage axillo-fémoral est en principe réservé au sauvetage de membre chez les patients à haut risque chirurgical ou chez qui l'abord abdominal est contre-indiqué.

#### — Lésions fémoro-poplitées

À l'étage fémoro-poplité, on estime habituellement que les oblitérations longues relèvent du traitement médical ou éventuellement d'un pontage. La controverse persiste quant à l'utilisation de la veine ou d'une prothèse dans les pontages sus-articulaires, alors que le matériel veineux est préféré si le pontage doit être infra-articulaire. Les traitements endovasculaires sont proposés pour des sténoses ou des oblitérations courtes, avec des résultats qui restent moyens.

Une étude de Johnston en 1992 portant sur 254 angioplasties transluminales percutanées (sténoses : 93,7 %, occlusions : 81,3 %) chez 236 patients montrait 96 % de succès techniques immédiats, une mortalité de 0,4 % et une morbidité de 13 % (complications majeures : 6 %, complications mineures : 6,6 %). La

perméabilité à 1 an était de 62,5 % ; à 5 ans : 50,7 % pour les sténoses, 38,1 % pour les occlusions.

Quand les lésions sont accessibles à une angioplastie (lésions courtes) une angioplastie est préférable à un pontage en fonction du coût et de la qualité de vie (Hunink).

Une méta-analyse (Muradin GS) a montré que la mise en place systématique de prothèses fémorales n'avait pas d'intérêt en dehors des obstructions longues et des ischémies critiques. Les endoprothèses fémorales ne sont justifiées que pour les échecs d'angioplastie et pour les indications ci-dessus. Les prothèses poplitées doivent être évitées autant que possible, du fait des contraintes mécaniques.

#### — Lésions distales

Elles ne font l'objet d'indications que dans le cadre des ischémies sévères, aiguës ou chroniques.

Le facteur pronostique essentiel est la restauration d'un axe artériel de jambe jusqu'à la cheville (« *straight line flow* » de Bakal C 1990).

En l'absence d'étude comparative, il est difficile de privilégier à partir de la littérature un mode de traitement (chirurgical ou endovasculaire) par rapport à l'autre (TASC 2000). Il est plus judicieux d'évaluer, par un audit local de la structure de prise en charge, la qualité et les résultats respectifs de la chirurgie et des techniques endovasculaires pour ce type de pathologie et ainsi de proposer la technique ayant le meilleur rapport bénéfice/risque. Il semble cependant, sous réserve de faisabilité, que les méthodes endovasculaires s'accompagnent d'une morbi-mortalité moindre. Dans tous les cas, une approche multidisciplinaire paraît être le meilleur garant d'une prise en charge optimale.

L'angioplastie sous le genou pour assurer ces revascularisations distales est habituellement préférée en première intention quand elle est possible, et en particulier en cas d'artères calcifiées, d'infection locale et en l'absence de matériel veineux ; elles requièrent une perméabilité de l'axe artériel d'amont. Leur morbidité est faible chez des patients en règle fragiles, au cours d'hospitalisations brèves. Ses résultats à long terme sont bons selon une étude (Boyer 2000) portant sur 49 patients en ischémie critique qui rapporte des taux de perméabilité primaire, secondaire et de sauvetage de membre à 3 ans respectivement de 74,5 %, 80,6 % et 87,8 %, au prix d'une mortalité de 2 % et d'une morbidité de 12 %. Dans la littérature, les taux de sauvetage de membre à 2 ans varient de 47 à 88 %. Une éventuelle chirurgie secondaire reste possible.

#### III.3.4. Explorations préthérapeutiques

Chaque fois qu'un traitement endovasculaire ou chirurgical est envisagé, la stratégie thérapeutique est guidée par l'exploration échographique des axes vasculaires du membre inférieur. Si l'exploration échographique complète, fiable et de bonne qualité montre des lésions isolées et d'apparence simples (sténose ou occlusion courte), il est possible d'envisager la réalisation d'un bilan angiographique classique suivi dans le même temps d'un traitement endovasculaire. Cette attitude est évidemment fonction de l'expertise de l'opérateur et de son implication dans une équipe multidisciplinaire de prise en charge des maladies vasculaires. Dans l'hypothèse où l'examen échographique s'avère difficile ou incomplet ou s'il laisse suspecter des lésions diffuses, complexes ou la présence d'autres types de lésions associées (par

exemple un anévrisme), une étape d'imagerie intermédiaire est nécessaire pour définir une approche thérapeutique multidisciplinaire et adaptée. Dans ces cas, les nouvelles techniques d'imagerie reconstruite peuvent avoir leur place. Selon la disponibilité et l'expertise des équipes, le choix peut se porter sur l'angiographie par tomodensitométrie hélicoïdale (TDMH) ou par résonance magnétique (ARM). L'existence d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance cardiaque et les lésions distales font plutôt privilégier l'ARM.

#### Références:

Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic inter-society consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31(1 Part 2).

Audet P, Therasse E, Oliva VL, Soulez G, Cote G, Wistaff R, *et al.* Infrarenal aortic stenosis: long-term clinical and hemodynamic results of percutaneous transluminal angioplasty. Radiology 1998;209(2):357-63.

Bakal CW, Sprayregen S, Scheinbaum K, Cynamon J, Veith FJ. Percutaneous transluminal angioplasty of the infrapopliteal arteries: results in 53 patients. AJR Am J Roentgenol 1990;154(1):171-4.

Bosch JL, Tetteroo E, Mali WP, Hunink MG. Iliac arterial occlusive disease: cost-effectiveness analysis of stent placement *versus* percutaneous transluminal angioplasty. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. Radiology 1998;208(3):641-8.

Boyer L, Therre T, Garcier JM, Perez N, Ravel A, Privat C, *et al.* Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty for limb salvage. Acta Radiol 2000;41(1):73-7.

de Vries SO, Visser K, de Vries JA, Wong JB, Donaldson MC, Hunink MG. Intermittent claudication: cost-effectiveness of revascularization *versus* exercise therapy. Radiology 2002;222(1):25-36.

Fraser SC, al Kutoubi MA, Wolfe JH. Percutaneous transluminal angioplasty of the infrapopliteal vessels: the evidence. Radiology 1996;200(1):33-6.

Hunink MG, Cullen KA, Donaldson MC. Hospital costs of revascularization procedures for femoropopliteal arterial disease. J Vasc Surg 1994;19(4):632-41.

Johnston KW. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. Radiology 1993;186(1):207-12.

Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. Radiology 1992;183(3):767-71.

Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. Radiology 2001;221(1):137-45.

### **III.4. Réadaptation**

#### **III.4.1. Objectifs**

Le but des programmes de réadaptation au stade de la claudication intermittente est triple : améliorer la qualité de vie en augmentant la distance maximale de marche, améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels de suppléance, participer à la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

— Études disponibles

Neuf études regroupant 433 patients et mesurant l'efficacité de l'exercice physique dans l'artériopathie des membres inférieurs ont été retenues dans la méta-analyse (voir argumentaire 1) :

Critère de jugement principal : diminution de la mortalité

Critères de jugement secondaires :

- diminution du taux d'amputation de membre inférieur ;
- augmentation de la distance maximale sans douleur, de la durée maximale de marche, du temps d'apparition de la première claudication, du périmètre de marche.

- Résultats (méta-analyse 69) :

- Mortalité totale : pas de différence significative de fréquence entre exercice physique et contrôle (RR = 1,25, IC 95 % 0,36 à 4,34, p = 0,73). Peu d'études renseignent ce critère.
- Amputation : aucune différence significative de fréquence n'est détectée entre exercice et contrôle (RR = 0,26, IC 95 % 0,01 à 7,26, p = 0,43).
- Distance de marche :

L'exercice physique modifie significativement les critères « distance maximale sans douleur » (ES = 3,89, IC 95 % 2,96 à 4,81, p = 0,0000) et « durée maximale de marche » (ES = 32,02, IC 95 % 1,05 à 2,99, p = 0,000).

Il semble exister une augmentation de la distance maximale sans douleur et de la durée maximale de marche (augmentation moyenne de 150 % [de 74 à 230 %]).

Aucune différence significative n'est détectée pour le critère « périmètre de marche » (ES = 0,29, IC 95 %, 0,02 à 0,60, p = 0,06).

La plupart des essais sont de faible puissance avec des effectifs faibles et n'ont pas de critère de jugement clinique.

**Tableau 9.** Exercice physique *versus* contrôle dans le traitement de la claudication intermittente.

Critère	Exercice physique <i>versus</i> contrôle (méta-analyse de 9 études – 433 patients)
Mortalité totale	ns
Amputations	ns
Distance maximale sans douleur	p = 0,0000
Durée maximale de marche	p = 0,0000
Périmètre de marche	ns

La méta-analyse Cochrane de Leng montre avec 3 de ces essais (Hiatt 1990 et 1994, Larsen) une amélioration significative du périmètre de marche après entraînement physique en termes de durée maximale de marche [différence de moyennes pondérée (IC95 %) : 6,5 (4,4 ; 8,7)].

— Méthodes d'évaluation et de suivi de la rééducation

*Rapport d'oxygénation tissulaire*

Le périmètre de marche étant un critère peu précis, certains auteurs ont proposé de quantifier l'ischémie d'effort par la mesure de la chute du rapport d'oxygénation tissulaire (ROT) après un effort standardisé de 50 watts durant 3 minutes. Le ROT est défini par le rapport des pressions transcutanées en oxygène (TcPO<sub>2</sub>) mesurées au pied et au thorax : ROT = TcPO<sub>2</sub> [pied] / TcPO<sub>2</sub> [thorax]. Sa chute après l'effort en cas d'ischémie d'effort est mesurée par l'index de chute maximale (ICM) :

$$\text{ICM} = \frac{(\text{ROT décubitus} - \text{ROT le plus bas}) \times 100}{\text{ROT de décubitus}}$$

La mesure du temps de demi-récupération (T50) et le calcul d'un index de sévérité (ISD = ICM/2 x T50) complètent les informations fournies par le ROT.

Ces critères semblent améliorer la fiabilité et la reproductibilité de la mesure de l'ischémie d'effort et des progrès apportés par les thérapeutiques. Schmidt rapporte 100 % de sensibilité et 100 % de spécificité dans la mesure de la différence du ROT après un effort de marche sur tapis roulant de 750 m à 5 km/h entre un groupe de patients ayant une artériopathie stade I ou II et un groupe contrôle. Il note que le ROT est le seul paramètre ayant une corrélation positive avec la distance de marche sans douleur.

— Qualité de vie

La qualité de vie est un critère d'efficacité de l'exercice physique. Pour son évaluation, plusieurs questionnaires sont proposés dans la littérature : CLAU-S, *Walking Impairment Questionnaire* et le SF-36.

### III.4.2. Principes et techniques des programmes d'entraînement à la marche

— Bilan préalable

Un test d'effort ou une scintigraphie myocardique ou une échographie de stress sont nécessaires préalablement au programme de rééducation.

L'évaluation fonctionnelle comporte :

- la mesure du périmètre de marche sur terrain plat à vitesse confortable de marche ;
- un test de marche sur tapis roulant pendant 3 min avec effort de 50 watts avec mesure de la TcPO<sub>2</sub> dynamique à l'effort et en phase de récupération post-effort (mesure de l'ICM, T50, ISD) ;
- des tests de répétition segmentaires en fonction de l'étage lésionnel :
  - atteinte vasculaire proximale/sus-inguinale : élévation de la pointe des pieds - retour talon posé au sol - flexion du genou - retour genou tendu,
  - atteinte médiale/fémoro-poplitée : élévation de la pointe du pied - retour talon posé au sol - soulever la pointe du pied,
  - atteinte distale/jambière : circumduction de la cheville - griffe des orteils - flexion plantaire du pied - flexion dorsale du pied.

— Techniques

- marche sur terrain plat ;
- marche sur tapis roulant ;
- exercices dynamiques de renforcement du membre ischémique ;
- renforcement des gros groupes musculaires des membres inférieurs ;
- techniques respiratoires et de drainage lymphatique.

— Programme de réadaptation

Le programme précis et supervisé est plus efficace que de simples conseils de marche. Une petite étude montre qu'un programme hospitalier est plus efficace qu'un programme à domicile.

## Références

- Aligne C, Zalazar C. Early results of an ambulatory rehabilitation program for medically treated Leriche grade II arterial disease of the lower limb. *J Mal Vasc* 2001;26(4):252-7.
- Boccalon H, Lehert P, Comte S. Intermittent claudication and quality of life. Psychometric validation of the French version of the CLAU-S questionnaire. *J Mal Vasc* 2000;25(2):98-107.
- Byrne P and al The use of transcutaneous oxygen tension measurements in the diagnosis of peripheral insufficiency *Ann Surg* 1984, 2:159-165.
- Casillas and al. Réadaptation dans l'artériopathie des membres inférieurs EMC Rééducation 25-560-A05, 1994, 10p
- Chomard and al. Bases méthodologiques de l'oxymétrie transcutanée dynamique chez l'artériopathe au stade d'ischémie d'effort *Ann Readaptation Med Phys* 1994 37: 305-312.
- Coyne KS, Margolis MK, Gilchrist KA, Grandy SP, Hiatt WR, Ratchford A, et al. Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire. *J Vasc Surg* 2003;38(2):296-304.
- Dahllof Ag et al. Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. *Europ J Clin Invest* 1974;4:9-15.
- Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(6):755-62.
- Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllof AG, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22(2):107-13.
- Grard and al . Suivi par oxymétrie transcutanée dynamique de 17 malades avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs au stade II de Leriche et Fontaine. *Rev Med interne* 1994 15 : 510-514
- Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990;81(2):602-9.
- Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90(4):1866-74.
- Holdich and al. Transcutaneous oxygen tension during exercise in patients with claudication *Br Med J* 1986, 292: 1625-1628
- Holm J and al. Enzymes studies in muscles of patients with intermittent claudication. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;31:201-5.
- Izquierdo-Porrera and al . Effects of exercise rehabilitation on cardiovascular risk factors in older patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2000 31: 670-677



Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* 1966;2(7473):1093-6.

Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Issue 3.

Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Scricciolo V, Rignanese A, Ciuffetti G. Physical training and antiplatelet treatment in stage II peripheral arterial occlusive disease: alone or combined? *Angiology* 1991;42(7):513-21.

Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997;25(2):312-8.

Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR. Hospital vs home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997;48(4):291-300.

Schmidt JA, Bracht C, Leyhe A, von Wichert P. Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide tension (TcPO<sub>2</sub> and TcPCO<sub>2</sub>) during treadmill exercise in patients with arterial occlusive disease (AOD)-stages I and II. *Angiology* 1990;41(7):547-52.

Stewart KJ Exercise training for claudication *N Engl J Med* 2002, 24:1941-1951

Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(5):344-50.

Watson CJ, Phillips D, Hands L, Collin J. Claudication distance is poorly estimated and inappropriately measured. *Br J Surg* 1997;84(8):1107-9.

### III.5. Crénothérapie

De nombreuses publications ont été consacrées à la crénothérapie dans la prise en charge des AOMI aux stades de l'ischémie d'effort ou de l'ischémie permanente.

Nombre de ces travaux sont anciens et/ou d'une méthodologie imparfaite. Une recherche manuelle non systématique a cependant permis de retenir plusieurs travaux qui délivrent des éléments de preuve ou de réflexion pertinents.

#### — Travaux fondamentaux

Des études fondamentales assez robustes ont permis d'authentifier l'action du CO<sub>2</sub> sur des paramètres tels que le flux sanguin artériel ou la TcPO<sub>2</sub>.

#### — Études cliniques

- 16 études ont été sélectionnées manuellement à partir d'articles fournis par le groupe de travail, de recherches ponctuelles et de revues des références bibliographiques.
- 7 n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :
  - publications ne concernant pas directement l'AOMI ;
  - travaux préliminaires, études fondamentales, tests et méthodes diagnostiques, validation des méthodes ;
  - articles généraux et reprise de données publiées par ailleurs (Body 2000) (Carpentier 2000).
- 9 publications ont été retenues pour une analyse critique. Elles sont présentées dans les *tableaux 10 à 12*.

**Tableau 10.** Devenir des patients suivis en carbo-crénotherapie.

Auteur Année	Objet (type d'AOMI)	Méthodologie	Conclusions
Fabry 2004	Devenir des patients soignés en crénotherapie (AOMI CI)	Suivi d'une cohorte prospective non comparative de 600 patients vus en crénotherapie à Royat Étude à 15 ans sur les 424 premiers patients inclus (AOMI sans atteinte coronaire ou cérébrovasculaire) NdP = 4	Perdus de vue : 2 (0,5 %) Décès : 156 (37 %) Causes de décès : cardio-vasculaire 62 (39,7 %), tumorale 61 (39,1 %), complication non cardiaque d'intervention vasculaire 7 (4,5 %). Chirurgie pour AMI : 210 (49,5 %) Amputation : 9 (2 %) dont 7 la première année Nombre de crénotherapies : 10,3 (± SD 5,7)

**Tableau 11.** Publications suggérant un effet possible.

Auteur Année	Objet (type d'AOMI)	Méthodologie	Conclusions
Hartmann 1997	Évaluation de l'effet spécifique d'applications répétées de CO <sub>2</sub> percutané (CI)	Plan : étude prospective randomisée en double aveugle Méthodologie rigoureuse. n = 24 (12 placebo, 12 CO <sub>2</sub> ) Pas de critère principal ni test statistique préalable Pas de comparaison intergroupe NdP = 4	L'étude suggère un effet favorable des applications percutanées de CO <sub>2</sub> sur la TcPO <sub>2</sub> de repos et après effort, le pic de flux artériel après levée de garrot, la distance maximale de marche sans douleur (différences significatives mesurées avant/après cure de 4 semaine, à l'intérieur de chaque groupe). L'absence d'étude statistique comparant les résultats du groupe CO <sub>2</sub> à ceux du groupe placebo ne permet pas de conclure.
Ambrosi 1993	Évaluation globale du programme de réadaptation fonctionnelle de Royat (CI)	Plan : comparaison kinésithérapie active dont marche + balnéothérapie CO <sub>2</sub> + injections sous-cutanées de CO <sub>2</sub> (n = 37) <i>versus</i> traitement médical usuel (n = 15) Pas de comparaisons intergroupes	Les résultats avant/après du groupe traité suggèrent un effet favorable du programme global de réadaptation sur le critère périmètre de marche, mais : - les caractéristiques principales des groupes sont différentes avant l'essai (IPS, distance de marche), meilleures dans le groupe témoin, - il n'y a pas d'étude statistique comparant les résultats des groupes CO <sub>2</sub> et traitement usuel.

**Tableau 12.** Publications ne permettant pas de conclure.

Auteur Année	Objet	Méthodologie	Analyse critique
Savin 1995	Effets vasomoteurs du CO <sub>2</sub> transcutané (CI)	Étude prospective randomisée en double aveugle. n = 10 Mesures : flux sanguins artériels périphériques, TcPO <sub>2</sub>	Pas de test statique préalable, pas de comparaison intergroupes CO <sub>2</sub> /placebo. L'IPS des patients (0,90 à 1,06) ne permet pas de généraliser les conclusions (amélioration de l'IPS, de la pression systolique tibiale, du débit fémoral et de la TcPO <sub>2</sub> au pied).
Delahaye 1993	Crénothérapie et rééducation des AOMI (CI)	Étude avant/après 2 groupes témoins : cure thermique +/- initiation aux tests kinésithérapiques 1 groupe intervention : cure thermique + initiation + kinési-balnéothérapie	Interventions et méthodes de mesure bien décrites. Pas de test statique préalable. Résultats hétérogènes sur des critères de jugement multiples, significativité clinique incertaine, pas de comparaison intergroupes témoin/intervention. Pas de différence significative sur le critère clinique périmètre de marche
Fabry 1992	Carbothérapie thermique aux stades 2 et 3 de l'AOMI : effets de l'injection sous-cutanée de CO <sub>2</sub> sur la TcPO <sub>2</sub> et le flux sanguin	3 groupes de patients : sujets sains (n = 8), AOMI stade 2 (n = 15), AOMI stade 3 (n = 33) Résultats : la TcPO <sub>2</sub> 20 min après traitement est améliorée en fin de cure par rapport au début. Le débit artériel pédieux n'est pas significativement modifié.	Procédures bien décrites. Série de 21 traitements quotidiens. Groupes hétérogènes sur l'un des seuls critères disponibles (âge). Pas de critère principal ni de test statistique préalable. Comparaisons avant/après, et non intergroupes. Pertinence clinique inconnue pour le critère « amélioration de la TcPO <sub>2</sub> durant 20 min après le traitement »
Delahaye 1991	Rééducation des AOMI lors d'une cure thermique avec CO <sub>2</sub> (CI)	Étude prospective contrôlée non randomisée n = 111 (29 témoins : carbo-crénothérapie seule, 82 traités : + rééducation) Mesures : TA, FC, IPS (repos, 1 min, 5 min, temps de retour à la normale), PM (tapis roulant et marche à plat), répétition des exercices (endurance)	Critères de jugement multiples sans critère principal ni test statistique préalable. La plupart des comparaisons statistiques semblent faites avant/après dans chaque groupe et non entre groupe témoin et groupe rééduqué. L'IPS est en faveur du groupé rééduqué dès J0. L'étude suggère un effet favorable de la rééducation sur le périmètre de marche et l'endurance aux exercices de rééducation, par rapport à la crénothérapie seule.
Avril 1989	Marche à contre-courant en milieu aqueux minéral	3 essais étudiant la marche à contre-courant en milieu aqueux minéral. Mesures : 1- TA, IPS, FC avant/après 4 min de marche (1 groupe AOMI, 1 groupe témoin) n = 172 2- Flux systolique au mollet avant/après marche 4 min (groupes : AOMI, témoin) n = 21 3- TA, IPS, FC avant/après marche à contre-courant et marche sur tapis roulant (1 groupe, non décrit, n = 12)	Pas de critère principal pour les essais 1 et 3, pas de test statistique préalable. Comparaisons avant/après, et non intergroupes. Évaluation sur 1 séance unique, ne permettant pas d'évaluer la pertinence clinique de la marche à contre-courant. Il n'est pas possible sur ces données de différencier l'effet de l'effort physique de celui de la marche à contre-courant. À considérer comme un travail fondamental préliminaire.

**Tableau 12.** Publications ne permettant pas de conclure (suite).

Auteur Année	Objet	Méthodologie	Analyse critique
Ambrosi 1978	Étude par thermographie des effets circulatoires du CO <sub>2</sub> sous cutané (CI)	Étude prospective non comparative (n = 25) Mesures : sphymogrammes, thermographie infrarouge du membre inférieur, PM	Les critères de mesure thermographique sont obsolètes, et leur signification n'était pas validée avant l'étude (qui évalue simultanément cette validité). Les résultats sont inhomogènes.

CI : claudication intermittente - PM : périmètre de marche - FC : fréquence cardiaque.

Un essai clinique randomisé en double aveugle est en cours (crénothérapie avec ou sans carbothérapie), dont le protocole cherche à éviter les biais signalés ci-dessus.

### Références

Ambrosi C, Delanoe G. Therapeutic effect of CO<sub>2</sub> injected sub-cutaneously in arteriopathies of the limbs. Experimental research (author's transl). Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1976;25(2):93-8.

Ambrosi C, Delahaye R, Fabry R, Cheynel J, Verny C, Vidil J. Réadaptation fonctionnelle des claudicants artériels en cure à Royat. In: Pathologie vasculaire des membres. Paris: Masson; 1993 p. 176-82.

Ambrosi C, Lafaye C. Le traitement des artériopathies par l'injection sous-cutanée de CO<sub>2</sub> en cure à Royat. J Mal Vasc 1978;3:35-8.

Avril P, Poyet A-M, Fabry R. Walking against a mineral water current: a new form of treatment in Royat. Adv Vasc Path 1989;1115-20.

Delahaye R, Cheynel J, Fabry R, Verny C, Vidil J. Place de la crénothérapie dans la prise en charge et la rééducation des artériopathes. In: Pathologie vasculaire des membres. Paris: Masson; 1993 p. 115-28.

Delahaye R, Fabry R, Verny C, Vidil J, Cheynel J. Rééducation des artériopathes en milieu thermal à Royat. Press Therm Clim 1991;128(3):116-21.

Fabry R, Monnet P, Pittler MH, Duru G, Normands B, Lusson JR, Baguet JC. Suivi prospectif d'une cohorte de 600 patients artériopathes ambulatoires au stade II de Leriche et Fontaine. Données à 15 ans d'un sous-groupe de 424 patients. Press Therm Climat 2004;141:11-25.

Fabry R, Pochon P. Variations des paramètres de marche et des index de pression avant et après épreuves de marche mesurés à 1 an d'intervalle chez 140 artériopathes traités à Royat. Cah Artériol Royat 1985;12:78-82.

Fabry R, Cheynel J, Dubost J, Dany C, Schaff G. The effects of CO<sub>2</sub> gas thermal therapy in stage atherosclerosis obliterans of lower limbs. Eur J Phys Med Rehabil 1992;2(5):134-6.

Hartmann BR, Bassenge E, Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: results of a controlled trial. Angiology 1997;48(11):957-63.

Pochon P, Fabry R. Variations au cours du traitement thermal de Royat des paramètres vélocimétriques par effet Doppler. Cah Artériol Royat 1984;10:49-52.

Savin E, Bailliart O, Bonnin P, Bedu M, Cheynel J, Coudert J, *et al.* Vasomotor effects of transcutaneous CO<sub>2</sub> in stage II peripheral occlusive arterial disease. Angiology 1995;46(9):785-91.

### III.6. Éducation du patient

Comme les autres formes d'athérombose, l'artériopathie des membres inférieurs est une maladie chronique, sévère, dont la prise en charge implique pour les patients :

- un changement profond de mode de vie pour le contrôle des facteurs de risque (tabac, alcool, alimentation, activité physique) ;
- la prise au long cours de médicaments, le plus souvent multiples, dont les effets ne sont pas immédiatement perceptibles, ce qui pose d'importants problèmes de compliance thérapeutique ;
- la connaissance des signes prémonitoires de complications graves voire vitales (AIT, angor de novo, ischémie décompensée) dont la prise en charge est urgente.

Ces éléments justifient un important effort d'éducation thérapeutique, qui n'a pas été entrepris à large échelle actuellement, sauf dans le sens d'une prévention primaire pour certains facteurs de risque comme le tabac et le diabète. C'est ainsi qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'outils pédagogiques dédiés à l'artériopathie des membres inférieurs, ni d'association de patients. *A fortiori*, la validation de cette approche thérapeutique n'est pas faite, et une recherche thérapeutique dans cette direction mériterait d'être soutenue.

## IV. ISCHÉMIE PERMANENTE

Le difficile diagnostic étiologique des douleurs de décubitus et des troubles trophiques ischémiques d'origine artérielle est aidé par la prise en compte de la durée d'évolution supérieure à 15 jours, et par les examens hémodynamiques. Une pression de cheville inférieure à 50 mmHg ou d'orteil inférieure à 30 mmHg rentre dans le cadre de l'ischémie chronique sévère ou ischémie critique.

### IV.1. Objectifs de la prise en charge de l'ischémie permanente et de l'ischémie critique

À ce stade, le pronostic du membre est en jeu (notion de sauvetage de membre), et le risque de complication cardio-vasculaire systémique est élevé. Seuls la moitié des patients sont vivants et non amputés à 1 an (TASC 2000), ce qui justifie une prise en charge multidisciplinaire de haut niveau avec possibilité de :

- explorations vasculaires non invasives et invasives avec évaluation de la microcirculation ;
- techniques de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale distales qui relèvent d'opérateurs expérimentés ;
- contrôle des facteurs aggravants : insuffisance cardiaque, état nutritionnel, douleur ;
- rééducation spécifique ;
- évaluation et prise en charge des autres complications de l'athérosclérose, souvent déjà évoluées dans cette situation ;
- prise de décision en équipe multidisciplinaire.

L'ensemble de ces éléments justifie pleinement une prise en charge hospitalière en unité spécialisée, au mieux en centre vasculaire multidisciplinaire.

La prise en compte des facteurs de risque cardio-vasculaire, la réadaptation et l'éducation thérapeutique restent de mise selon les principes décrits plus haut, et adaptées à la situation clinique du patient.

## IV.2. Inventaire préthérapeutique

### IV.2.1. Place des investigations de la microcirculation

La perte de charge liée aux lésions artérielles occlusives - l'insuffisance artérielle - perturbe la microcirculation d'aval (altérations de la perméabilité capillaire, inhomogénéité de perfusion, raréfaction capillaire) essentiellement cutanée (et musculaire) avec pour conséquence l'ischémie. Face à un membre suspect d'ischémie permanente chronique, l'évaluation clinique et hémodynamique cherche à valider le diagnostic, établir un pronostic et évaluer les chances de succès d'un traitement conservateur.

L'examen clinique reste important à ce stade (décoloration de la semelle plantaire en déclive proximale du membre, recoloration, remplissage veineux, état des pulpes digitales et de la coque talonnière), mais ne suffit pas à quantifier le degré d'ischémie et établir un pronostic.

Les méthodes d'exploration clés sont la mesure de pression à l'orteil et la mesure transcutanée de pression d'oxygène transcutanée à l'avant-pied (TcPO<sub>2</sub>). Elles seront au mieux associée à la pléthysmographie digitale, la capillaroscopie et au laser-Doppler.

Ces techniques permettent de valider un seuil d'ischémie permanente et un seuil d'ischémie critique. Couplées à des tests de stimulation (verticalisation de la jambe en position assise, inhalation d'oxygène au masque) elles affinent la quantification du degré d'ischémie et permettent d'établir un pronostic spontané ou après revascularisation.

La TcPO<sub>2</sub> est également utile pour décider de l'heure et du niveau d'une amputation, pour juger de la viabilité d'un moignon d'amputation.

### IV.2.2. Faut-il toujours une artériographie ?

Chaque technique d'imagerie a ses limites pour déterminer de façon précise l'état vasculaire distal. Il paraît justifié de proposer une imagerie intermédiaire par ARM ou angiographie par TDMH, sauf si les informations ultrasonores sont de qualité indiscutable sur ce point. Des données plus approfondies sur les performances respectives de chacune des deux techniques font défaut et doivent être produites, en particulier sur l'évaluation du réseau distal. Une technique d'imagerie morphologique complémentaire est d'autant plus nécessaire que ces sujets souvent âgés en ischémie critique ont fréquemment des lésions complexes et diffuses. Cette cartographie morphologique du système artériel associée au bilan clinique et hémodynamique permettra à l'équipe médico-radio-chirurgicale de déterminer l'indication thérapeutique.

## IV.3. Chirurgie et endovasculaire

Principes généraux : cf. chapitre III.4.1 Claudication intermittente.

Au stade de l'ischémie critique, l'avenir du membre étant en jeu, il est nécessaire de rétablir sa vascularisation. Un bilan artériel par imagerie est indispensable, hormis les cas où une intervention à type d'amputation est inéluctable. La stratégie peut être calquée sur celle de la claudication intermittente mais il est souvent plus difficile d'évaluer la qualité du réseau vasculaire distal. Or les possibilités de revascularisation ainsi que le pronostic sont fonction de la qualité du réseau jambier, quelle que soit la modalité thérapeutique choisie. On considère qu'un bénéfice

clinique est obtenu dans 80 % des cas à 2 ans, en cas de restauration du flux dans au moins un axe de jambe.

Les méthodes endovasculaires ont élargi leur indication dans ce domaine en fonction des progrès technologiques : miniaturisation des cathéters à ballonnet, recanalisation sous-intimale des occlusions longues selon la technique de BOLIA. Le bénéfice clinique est réel même si le taux de sténose tardive avoisine 50 %, l'essentiel étant de faire passer au malade un cap critique en restaurant la perfusion distale, même de façon temporaire.

Une possibilité de revascularisation doit toujours être recherchée pour tenter de sauver le membre. Cependant, l'amputation reste parfois nécessaire. Elle doit alors être d'emblée réalisée au niveau où la cicatrisation sera certaine, afin de ne pas prolonger l'hospitalisation de ces patients fragiles. Il est par ailleurs essentiel de ne pas laisser passer le moment optimal de l'amputation si celle-ci doit être envisagée.

## **V. AMPUTATION**

### **V.1. Objectifs de la prise en charge**

#### **V.1.1. Histoire naturelle**

Trois à 5 % des AOMI symptomatiques évoluent vers l'ischémie irréversible conduisant à l'amputation. Le nombre d'amputations majeures de membres inférieurs varie en fonction des différences géographiques de la prévalence de l'AOMI, fluctuant entre 20 et 34 pour 100 000.

Pour certains auteurs, le nombre d'amputations augmenterait d'environ 10 % par an mais selon d'autres travaux il diminuerait, ce qui serait expliqué par un recours plus fréquent aux revascularisations. L'âge moyen d'amputation augmente : il serait passé de 60 ans entre 1960 et 1970, à environ 70 ans chez les hommes et 75 à 80 ans chez les femmes à partir des années 90. Le sex-ratio qui était de 2 hommes pour 1 femme a tendance à s'équilibrer au fil du temps, surtout dans les tranches d'âge élevées.

L'amputation apparaît comme un tournant évolutif péjoratif au cours de l'évolution d'une AOMI puisque le taux moyen de survie à 1 an se situe entre 70 et 80 %, et entre 30 et 40 % à 5 ans, la coronaropathie représentant la première cause de mortalité.

#### **V.1.2. Pronostic selon le niveau d'amputation**

Il existe une différence très significative (au moins 15 %) dans les courbes de survie entre patients amputés au-dessus du genou et ceux amputés au-dessous, au bénéfice de ces derniers dont le taux de mortalité est de 47 % à 2 ans.

Lorsque l'amputation s'avère nécessaire, il convient d'en limiter au maximum le niveau car du niveau de l'exérèse vont dépendre :

- le pronostic fonctionnel : une amputation fémorale cicatrise bien et dans des délais courts mais elle grève beaucoup plus durement l'avenir fonctionnel qu'une amputation tibiale ;
- la dépense énergétique au cours de la marche : la dépense supplémentaire en  $VO_2$  est de 50 % chez l'amputé fémoral contre 10 à 30 % chez l'amputé tibial.

Ce surcroît de dépense énergétique survient le plus souvent chez des patients dont la réserve énergétique est déjà amoindrie du fait de l'âge, de la désadaptation à l'effort et de l'atteinte cardio-respiratoire.

Ces constatations conduisent à conserver le genou chaque fois que cela est possible, même si la segmentation doit se faire en tissu ischémique et nécessite de laisser le moignon ouvert. Le pourcentage des amputations en dessous du genou a donc augmenté depuis quelques années jusqu'à représenter plus de 70 % des amputations majeures des membres inférieurs.

La prise en compte des facteurs de risque cardio-vasculaire et l'éducation thérapeutique restent de mise selon les principes décrits plus haut, et adaptés à la situation clinique du patient.

## V.2. Inventaire préthérapeutique

Sa réalisation dans un centre spécialisé se justifie par la nécessité :

- d'une hospitalisation complète, au moins initialement, compte tenu du contexte clinique relativement lourd de ces patients ;
- d'un plateau technique spécifique pouvant assurer conjointement rééducation et appareillage ;
- du personnel permettant une prise en charge multidisciplinaire : médecins de différentes spécialités (médecine physique et de réadaptation, cardiologues, diabétologues, etc.), protho-orthésistes, kinésithérapeutes, infirmiers, ergothérapeutes et autres intervenants (travailleurs sociaux, diététiciennes, addictologues, etc.).

Les fonctions supérieures devront être analysées : troubles mnésiques, cognitifs, motivation pour adhérer au programme de rééducation et s'investir dans la maîtrise des facteurs de risque cardio-vasculaire (prévention secondaire).

L'échange des informations entre les membres de l'équipe est déterminant pour l'aboutissement du projet thérapeutique, dont l'objectif est d'offrir à ces patients âgés et souvent polydéficients (atteintes neurologiques, orthopédiques, etc.) le maximum de chances d'autonomisation.

## V.3. Réadaptation

La réadaptation de l'amputé artériel s'envisage désormais de façon indissociable sous les aspects de l'appareillage, de la rééducation et du reconditionnement à l'effort.

### V.3.1. L'appareillage

— Objectifs :

- verticaliser l'amputé le plus rapidement pour limiter le temps de déconditionnement ;
- prévenir les complications d'ordre orthopédique et circulatoire ;
- obtenir dès que possible une autonomie dans les transferts et déplacements.

— Principes :

- faire bénéficier le patient amputé des progrès techniques récents ;
- s'adapter à la cicatrisation du moignon, aux variations de son volume, aux douleurs éventuelles, et d'une façon générale aux capacités fonctionnelles du patient.



La prescription d'une prothèse à emboîture « contact total » est de règle chez l'amputé de jambe et devrait l'être aussi chez l'amputé fémoral capable d'en assurer seul le chaussage. Ce type d'emboîture intimement solidarisée au moignon en favorise la trophicité et réduit le coup énergétique de la marche.

Les appareillages basés sur le concept ICEROSS (« *Icelandic Roll-On Silicone Socket* ») représentent une évolution importante. Associant un manchon en silicone avec accrochage distal à une emboîture rigide obtenue par moulage pressurisé, ils répartissent uniformément les contraintes sur la surface du moignon, limitent les forces de cisaillement et permettent une amélioration mécanique de la marche. L'adaptation précoce de ce type d'emboîture permet d'améliorer le délai de cicatrisation et la durée d'hospitalisation.

### V.3.2. La réadaptation

Rééducation et appareillage doivent évoluer de concert, pour une meilleure efficacité énergétique. La prise en charge n'est pas focalisée sur le seul membre amputé, mais concerne le patient dans sa globalité : elle propose des exercices qui agissent à la fois sur les fonctions cardiaque, circulatoire, respiratoire et musculaire.

La réadaptation évolue chronologiquement suivant deux grandes étapes :

- l'entraînement préprothétique prépare l'état général du patient et son membre amputé à l'utilisation de son appareillage futur ;
- l'entraînement prothétique (et/ou au fauteuil roulant), étape majeure qui comprend :
  - la fabrication et la mise en place de la prothèse provisoire,
  - l'utilisation de cet appareillage d'entraînement : apprentissage du chaussage et de la marche prothétique,
  - l'acquisition des gestes de la vie quotidienne, en visant le meilleur résultat fonctionnel possible en vue du retour au domicile.

L'appareillage définitif est envisagé lorsque l'état fonctionnel et le moignon sont relativement stabilisés.

### V.3.3. Le reconditionnement à l'effort

Il vise l'amélioration de la tolérance à l'effort, la prévention des complications cardiovasculaires et globalement un mieux-être en termes de qualité de vie.

Il doit être personnalisé et sécurisé : réalisation d'un test d'effort des membres supérieurs pour déterminer les seuils limites d'entraînement et pour déceler un éventuel risque cardiaque.

### V.3.4. L'évaluation fonctionnelle

Les outils validés d'évaluation fonctionnelle des amputés du membre inférieur sont peu nombreux, centrés préférentiellement sur la mesure de déficience (musculaire et de la marche) mais plus rarement spécifiquement sur le retentissement fonctionnel. La plupart des questionnaires concernent le port de la prothèse et les possibilités de déambulation. Les évaluations devraient intégrer également l'analyse du retentissement sur l'ensemble des activités de la vie quotidienne. Des outils récents comme le « *Prosthetic Profile of the Amputee* » ou le « *Prosthetic Evaluation Questionnaire* » pourraient donner satisfaction à la condition de les adapter et valider en langue française.

## Références

- Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, *et al.* Major lower extremity amputation: outcome of a modern series. *Arch Surg* 2004;139(4):395-99.
- Barrault JJ, Ster F, Niederberger T, San Andres L, Esnault M. Prise en charge post-opératoire immédiate de l'amputé de membre inférieur. In : Codine P, Brun V, André JM. Amputation du membre inférieur. Vol. 32 : Appareillage et rééducation. Paris: Masson, 1996 p.50-1.
- Bongard O, Krahenbuhl B. Predicting amputation in severe ischaemia. The value of transcutaneous PO2 measurement. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70(3):465-7.
- Brenot R, Grumler B, Didier JP, David M. Rééducation précoce des amputés vasculaires : intérêt de la prothèse multifonctionnelle. *J Mal Vasc* 1984;9:215-9.
- Calmels P, Bethoux F, Le Quang B, Chagnon PY, Rigal F. Échelles d'évaluation fonctionnelle et amputation du membre inférieur. Service de médecine physique et réadaptation et GIP Exercice. *EMC* 2001;44(8):499-507.
- Casillas JM, Jamet C, Grumler B, Ader P, Dulieu V, Brenot R, *et al.* Réentraînement à l'effort et amputation de membre inférieur d'origine artérielle. *J Réadapt Méd* 1998;18(4): 167-9.
- Casillas JM, Dulieu V, Vigier S, Febvre S, Ressencourt O. Réentraînement au cours de l'artériopathie des membres inférieurs. Physiopathologie, objectifs, évaluations spécifiques. In: Herisson C, Janbon C. Pathologie vasculaire des membres. Paris: Masson, 1997.
- Charpentier P, Aboiron H, Bernot R, Bossion A, Boubee L, Brault JF, *et al.* Amputation des membres inférieurs. *EMC (kinésithérapie-rééducation fonctionnelle)* 1992;26270 A10:1-22.
- Condie E, Treweek S, Jones D, Scott H. A one-year national survey of patients having a lower limb amputation. *Scott Physiother Amputee Res Group (SPARG)* 1996;82(1):14-20.
- Cormier JM. Amputations d'indication vasculaire. *EMC* 1984;43320:1-17.
- David G. Problèmes particuliers des amputations pour artérite. In : Codine P, Brun V, André JM. Amputation du membre inférieur. Vol. 3 : Appareillage et rééducation. Paris: Masson, 1996 p.37-41.
- Diaz Peres A, Roldan Cuenca MM, Pou Santonja G, Pena Saenz De Aja JL. Vascular lower-limb amputation : Analysis case review. *TOI* 1996;35:10-3.
- Dillingham TR, Pezzin LE, Mackenzie EJ. Racial differences in the incidence of limb loss secondary to peripheral vascular disease: a population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83(9):1252-7.
- Dormandy JA, Thomas PR. What is the natural history of a critically ischaemic patient with ant without his leg? In: Greenhalgh RM, Jamieson CW, Nicolaidis AN. Limb salvage and amputation for vascular disease. Philadelphia: WB Saunders Co, 1988 p.11-26.
- Eskelinen E, Lepantalo M, Hietala EM, Sell H, Kauppila L, Maenpaa I, *et al.* Lower limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(2):193-200.
- Feinglass J, Brown JL, LoSasso A, Sohn MW, Manheim LM, Shah SJ, *et al.* Rates of lower-extremity amputation and arterial reconstruction in the United States, 1979 to 1996. *Am J Public Health* 1999;89(8):1222-7.

Gras P, Casillas JM, Dulieu V, Didier JP. La marche. EMC (kinésithérapie-rééducation fonctionnelle) 1996;26-013-A-10:1-18.

Grise MC, Gauthier-Gagnon C, Martineau GG. Prosthetic profile of people with lower extremity amputation: conception and design of a follow-up questionnaire. Arch Phys Med Rehabil 1993;74(8):862-70.

Hachisuka K, Dozono K, Ogata H, Ohmine S, Shitama H, Shinkoda K. Total surface bearing below-knee prosthesis: advantages, disadvantages, and clinical implications. Arch Phys Med Rehabil 1998;79(7):783-9.

Hagberg E, Berlin OK, Renstrom P. Function after through-knee compared with below-knee and above-knee amputation. Prosthet Orthot Int 1992;16(3):168-73.

Houghton A, Allen A, Luff R, McColl I. Rehabilitation after lower limb amputation: a comparative study of above-knee, through-knee and Gritti-Stokes amputations. Br J Surg 1989;76(6):622-4.

Johannesson A, Larsson GU, Oberg T. From major amputation to prosthetic outcome: a prospective study of 190 patients in a defined population. Prosthet Orthot Int 2004;28(1):9-21.

Jones L, Hall M, Schuld W. Ability or disability? A study of the functional outcome of 65 consecutive lower limb amputees treated at the Royal South Sydney Hospital in 1988-1989. Disabil Rehabil 1993;15(4):184-8.

Kristinsson Ö. The ICERROSS concept: a discussion of a philosophy. Prosthet Orthot Int 1993;17:49-55.

Legro M W, Reiber GD, Smith DG, Del Aguila M, Larsen J, Boone D. Prosthesis evaluation questionnaire for persons with lower limb amputations: assessing prosthesis quality of life. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:931-8.

MacLean N, Fick GH. The effect of semi rigid dressings on below-knee amputations. Phys Ther 1994;74(7):668-673.

Maitre M, Rouyer A, Enjalbert M, Pelissier J. Approche épidémiologique des amputés du membre inférieur. In : Codine P, Brun V, Andre JM. Amputation du membre inférieur. Vol. 32 : Appareillage et rééducation. Paris: Masson, 1996 p.3-5.

Mensch G, Ellis PM. Physical therapy: management of lower-extremity amputations. Rockville: Aspen Publishers, 1986.

Pohjolainen T, Alaranta H. Epidemiology of lower limb amputees in Southern Finland in 1995 and trends since 1984. Prosthet Orthot Int 1999;23(2):88-92.

Pohjolainen T, Alaranta H. Epidemiology of lower limb amputees in Southern Finland in 1995 and trends since 1984. Prosthet Orthot Int 1999;23(2):88-92.

Raupp JC, Grumler B, Lardry JM. Dossiers de kinésithérapie. La rééducation et l'appareillage des amputés. Paris: Masson, 1990.

Roth EJ, Wiesner SL, Green D, Wu YC. Dysvascular amputee rehabilitation. The role of continuous noninvasive cardiovascular monitoring during physical therapy. Am J Phys Med Rehabil 1990;69(1):16-22.

Russek AS. Management of lower extremity amputees. Arch Phys Med Rehabil 1961;42:687-703.

Sengler J. Coût énergétique de la marche prothétique : étude comparative de trois prothèses fémorales [mémoire du diplôme d'université d'appareillage des handicapés moteurs]. Nancy: faculté de médecine, 1982.

Siriwardena GJ, Bertrand PV. Factors influencing rehabilitation of arteriosclerotic lower limb amputees. *J Rehabil Res Dev* 1991;28(3):35-44.

Stewart CP, Jain AS. Cause of death of lower limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 1992;16(2):129-32.

Texier L, Olltraut R. Prothèse du membre inférieur. Les prothèses actuelles. *Cah Rééduc Réadapt Fonct* 1977;12(7):212-56.

Vigier S, Casillas JM, Dulieu V, Rouhier-Marcet I, D'Athis P, Didier JP. Healing of open stump wounds after vascular below-knee amputation: plaster cast socket with silicone sleeve *versus* elastic compression. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(10):1327-30.

Wateres RL, Perry J, Antonelli D, Hislop H J. Energy cost of walking of amputees: the influence of level amputation. *J Bone Joint Surg* 1976;58:42-6.

Wirocius JM, Accurso C. Longueur du moignon et devenir fonctionnel des amputés des membres inférieurs. *J Réadapt Méd* 1991;11(2):67-73.

Wong CK, Edelstein JE. Unna and elastic postoperative dressings: comparison of their effects on function of adults with amputation and vascular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81(9):1191-8.

Woodbaum KR, Sockhalingham S, Gilmore H, Condie ME, Ruckley CV. A randomised trial of rigid dressing following trans-tibial amputation for peripheral arterial insufficiency. *Prosth Orthot Int* 2004; 28:22-7.

## VI. ISCHÉMIE AIGUË

L'ischémie aiguë résulte d'une réduction brutale de la perfusion du membre.

Le processus embolique ou thrombotique causal peut survenir comme accident évolutif d'une AOMI. Cette insuffisance artérielle aiguë met en jeu la viabilité immédiate du membre.

Les formes aiguës d'AOMI sont de diagnostic essentiellement clinique, selon les critères exposés plus haut (I.1.3 : Classification des AOMI).

### — Prise en charge

La gestion des formes non immédiatement menaçantes relève d'une prise en charge en milieu spécialisé, dans les meilleurs délais.

Les chances de conservation du membre dans les formes menaçantes sont étroitement liées au délai entre la survenue de l'accident ischémique et la mise en route du traitement. En cas d'ischémie sensitivomotrice, ce délai n'est que de quelques heures.

L'ischémie aiguë requiert une intervention de désobstruction en urgence. Le diagnostic étant clinique, aucune exploration ne doit retarder l'intervention.

La désobstruction artérielle peut faire appel à :

- la thrombectomie chirurgicale ;
- la thrombolyse *in situ* ;
- la thromboaspiration.

L'indication est précisée au mieux par l'artériographie sur table d'intervention. Un contrôle angiographique doit être réalisé en fin de procédure.

En cas d'ischémie prolongée, une aponévrotomie peut être indiquée pour éviter un syndrome des loges.

Après cette période aiguë, la prise en charge du patient est adaptée selon les critères définis pour sa nouvelle situation clinique, au mieux asymptomatique.

## VII. POPULATIONS SPÉCIFIQUES

### VII.1. Particularités de l'AOMI chez les sujets âgés

L'AOMI est une pathologie fréquente dans le grand âge, concernant plus de 20 % des personnes âgées de plus de 75 ans. La prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire est également plus élevée que dans la population générale. Malheureusement les études, et notamment les essais thérapeutiques, enrôlent le plus souvent des patients plus jeunes, ce qui ne permet pas d'affirmer avec un niveau de preuve élevé le bien-fondé de la transposition de leurs applications pratiques à la population gériatrique.

L'artériopathie est le plus souvent diffuse, associée à une diminution de la qualité de vie (perte d'autonomie fonctionnelle, syndrome douloureux, troubles trophiques) et à une diminution de l'espérance de vie. L'ischémie des membres inférieurs s'accompagne d'un risque très élevé d'amputation et d'une forte mortalité.

Plus que la notion de seuils liés à l'âge, c'est l'état fonctionnel des personnes âgées qu'il faut prendre en compte pour la prise en charge médicale. D'une façon schématique on peut distinguer dans la population des plus de 65 ans les sujets âgés vigoureux dont les problématiques de santé sont semblables à celles des adultes d'âge moyen, et les sujets âgés fragiles ou vulnérables, pour lesquels une approche plus spécifique, intégrant l'évaluation gériatrique, est pertinente.

Les principaux marqueurs qui permettent d'identifier les personnes âgées vulnérables sont la perte d'autonomie fonctionnelle pour les gestes de la vie courante, la polypathologie et la polymédication, un mauvais état nutritionnel, un mauvais état cognitif ou une dépression, un âge supérieur à 80 ans, un isolement social, des hospitalisations répétées, la vie en institution gériatrique. La présence de plusieurs de ces marqueurs indique le plus souvent une grande vulnérabilité.

#### VII.1.1. Épidémiologie

##### — Prévalence

Chez les patients de plus de 75 ans, la prévalence de l'artériopathie est de l'ordre de 20 %. La *Rotterdam Study* a montré qu'elle augmente avec l'âge, passant entre 55 et 59 ans de 6,6 % à plus de 50 % chez les hommes, et de 9,5 % à 59,6 % chez les femmes. Le plus souvent l'artériopathie ne s'accompagne pas de symptômes : dans une étude sur les patients âgés (74-95 ans) de la cohorte de Framingham ayant un IPS < 0,90, seuls 18 % signalaient une claudication. L'artériopathie avec claudication intermittente passe de 1 à 6 % chez les hommes et de 0,7 à 2,5 % chez les femmes (*Meijer 1998 = Rotterdam Study*).

— Pronostic

Dans la plupart des cas, l'artériopathie avec claudication intermittente reste stable. Toutefois 10 % des patients évoluent vers une ischémie critique des membres inférieurs, et 5 % subiront une amputation.

L'AOMI semble être aussi un facteur de perte d'autonomie chez les sujets âgés. Chez les femmes âgées et fragiles, l'AOMI est un facteur prédictif significatif de la survenue d'une perte d'autonomie fonctionnelle concernant la marche.

L'AOMI est associée à une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes confondues et notamment cardio-vasculaires, la maladie athéroscléreuse étant souvent étendue à d'autres localisations (artères coronaires ou carotides). Le risque cardio-vasculaire de base augmentant fortement avec l'âge, l'augmentation du nombre d'événements cardio-vasculaires associés à la présence de l'artériopathie est plus marquée chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes. La présence d'un IPS < 0,90 constitue un facteur indépendant d'insuffisance cardiaque et de mortalité.

VII.1.2. Approche clinique de l'artériopathie des membres inférieurs chez les sujets âgés

— Facteurs de risque

Chez la personne âgée, certains facteurs restent fortement associés au risque de survenue d'une AOMI :

- tabac ;
- diabète ;
- HTA ;
- sexe masculin ;
- exercice physique régulier (facteur de risque négatif).

— Circonstances de découverte

- À un stade asymptomatique ou paucisymptomatique l'artériopathie peut être reconnue devant la disparition d'un pouls périphérique, l'existence d'un souffle vasculaire, ou par la baisse de l'IPS mesuré dans le cadre d'une recherche systématique.
- La *claudication intermittente* est peu fréquente chez les sujets très âgés et fragiles (4 %), dont le périmètre de marche est souvent très réduit par d'autres pathologies.
- Les *douleurs de décubitus* peuvent être révélatrices, traduisant une artériopathie très évoluée et un risque majeur d'évolution vers l'amputation.
- L'*ischémie critique* voire les *troubles trophiques* sont des circonstances de découverte fréquentes, notamment chez les personnes très âgées et/ou fragilisées par des maladies chroniques.

— Bilan initial

L'interrogatoire et l'examen diffèrent peu de ceux d'un patient plus jeune. Certains points méritent cependant une attention toute particulière dans la population âgée :

- la recherche de troubles trophiques méconnus ;
- les diverses complications de l'athérosclérose ;
- l'évaluation médicale et fonctionnelle générale, qui conditionne souvent les choix thérapeutiques :
  - comorbidité notamment cardio-vasculaire, neurologique, rhumatologique,
  - degré d'autonomie fonctionnelle,
  - existence de troubles cognitifs,
  - état nutritionnel,

- mode de vie du patient et situation sociale.

### L'évaluation de la gravité de l'atteinte artérielle

#### *La classification de Leriche et Fontaine*

Elle est peu utile en gériatrie, car la claudication manque souvent chez les sujets âgés incapables de se déplacer suffisamment pour diverses raisons ou limités dans leurs possibilités de communication par des maladies neurologiques.

#### *L'index de pression systolique à la cheville*

L'IPS est fondamental pour l'évaluation de l'AOMI chez les sujets âgés. Son interprétation est limitée par l'augmentation de la rigidité des artères, parfois incompressibles, notamment en cas de diabète (Fronck A. 1978 – in ID 22, ou voir §DNID) ou d'insuffisance rénale associés. L'IPS est alors augmenté, et une valeur > 1,30 doit faire évoquer une médiacalcosse témoignant d'une artériopathie diffuse.

### VII.1.3. Examens complémentaires utiles dans l'AOMI de la personne âgée

La stratégie d'investigation est comparable à celle des adultes plus jeunes, mais doit prendre en compte l'augmentation avec l'âge du taux de complications de l'artériographie, liées au cathétérisme artériel (embolies de cholestérol, hématome, anémie) et aux produits de contraste (insuffisance rénale). Il est particulièrement pertinent chez le sujet âgé de recourir aux examens d'imagerie les moins invasifs (angio-scanner spiralé, angio-RM).

Comme chez des sujets plus jeunes, un bilan plus général doit rechercher d'autres atteintes artérielles, des facteurs d'aggravation de l'état circulatoire et des comorbidités, et évaluer l'état fonctionnel (évaluation gériatrique standardisée). Ces différents éléments sont utiles pour le choix des options thérapeutiques, et il est particulièrement important de :

- rechercher un syndrome inflammatoire biologique (artériopathie inflammatoire) ;
- rechercher un facteur aggravant (anémie, syndrome d'hyperviscosité, déshydratation, syndrome myéloprolifératif, diabète) ;
- réaliser systématiquement un ECG ;
- évaluer la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft) et en cas d'insuffisance rénale, rechercher une néphropathie vasculaire associée ;
- réaliser une évaluation gériatrique standardisée (degré d'autonomie pour les gestes de la vie quotidienne et en particulier la marche, fonctions cognitives, statut nutritionnel, risque de survenue d'escarre, recherche d'une dépression).

### VII.1.4. Thérapeutique de l'AOMI chez les sujets âgés

#### — Mesures générales et maladies cardio-vasculaires associées

- La prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire associés permet de prévenir la maladie ou son aggravation, y compris chez la personne âgée. L'intoxication tabagique doit être interrompue, sa poursuite doublant le risque d'amputation en cas de claudication intermittente, même dans le grand âge.
- Le surpoids doit être pris en charge, en se méfiant d'un régime inadapté qui n'aboutirait qu'à une fonte musculaire voire une malnutrition.

- La reprise d'une activité physique est bénéfique sur la claudication intermittente chez le sujet âgé, mais est souvent inapplicable. Lorsque cela est possible, il faut cependant recommander la marche, qui dans cette tranche d'âge paraît efficace même en l'absence d'un programme strict.
- Le patient doit être éduqué pour la prévention des plaies au niveau des membres inférieurs, comme un patient diabétique.
- La découverte d'une dyslipidémie associée justifie l'introduction d'une statine, même en l'absence d'étude spécifique au grand âge. L'étude 4S de 1994 comptait 2 282 personnes (51 %) de plus de 60 ans sur un total de 4 444 patients ayant un antécédent de coronaropathie et une hyperlipidémie. Elle confirme le bénéfice du traitement sur la mortalité et les événements coronariens majeurs même au-delà de 60 ans.
- La découverte d'une hypertension artérielle justifie un traitement antihypertenseur.
- En cas de cardiopathie ischémique associée, le bénéfice des bêta-bloqueurs est largement documenté. Leur utilisation ne sera refusée que sur une AOMI sévère ou en cas d'aggravation après leur introduction.

— Médicaments utiles dans l'AOMI du sujet âgé

Il convient de noter que la plupart des études ont inclus des patients de 65-75 ans en nombre suffisant pour pouvoir appliquer leurs conclusions à cette population, mais que les essais ayant inclus des sujets de plus de 80 ans sont peu nombreux.

Les antiagrégants plaquettaires sont cependant justifiés pour la prévention des complications cardio-vasculaires chez le sujet âgé ayant une AOMI de la personne âgée car ils réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, toutes classes d'âge confondues (aspirine à faible dose, clopidogrel à la dose de 75 mg/j) (réf. : Caprie, voir argumentaire 1). Le bénéfice des traitements vasodilatateurs (naftidrofuryl, pentoxifylline, ginkgo biloba) demeure discutable, en particulier chez des patients recevant déjà de nombreux traitements.

— Place des techniques de revascularisation dans l'AOMI du sujet âgé non compliquée d'ischémie aiguë ou critique

Un geste de revascularisation doit être discuté lorsque l'artériopathie devient invalidante et altère la qualité de vie malgré la prise en charge des facteurs de risque et le traitement médicamenteux.

**Limites**

L'âge avancé n'est pas en soi un obstacle à la revascularisation, dont le taux de mortalité est moindre que celui de l'amputation, notamment en présence d'un haut risque cardio-vasculaire. Le taux de survie à 12 mois pour une amputation à 80 ans est de 38,5 %. Lorsque le pronostic vital à très court terme est compromis, un geste de revascularisation n'est pas justifié.

**Choix des méthodes**

Il dépend du site et de l'extension des lésions, et de l'évaluation du risque anesthésique :

- angioplastie par ballonnet et/ou mise en place d'endoprothèses (lésions localisées). L'angioplastie transcutanée peut être réalisée chez des sujets ayant des défaillances vitales limitant les possibilités d'anesthésie. Les pathologies associées peuvent représenter une limite à la chirurgie ;
- pontage.



— Situations critiques

**Ischémie aiguë des membres inférieurs**

Sa prise en charge implique une coopération étroite entre médecins, chirurgiens vasculaires et radiologues interventionnels. L'artériographie doit être rapidement réalisée pour envisager les possibilités d'angioplastie ou de chirurgie de sauvetage du membre menacé. Chez les sujets très âgés, les lésions sont souvent sévères et étendues, et l'objectif n'est pas de traiter toutes les lésions mais d'améliorer l'état circulatoire du membre menacé pour éviter la nécrose et l'amputation. Cette approche interventionnelle diminue le taux d'amputation et semble préserver l'autonomie, même chez des sujets très âgés et fragiles. Lorsque plusieurs techniques d'intervention sont possibles, les moins invasives, comme l'angioplastie, doivent être préférées.

**Limites des thérapeutiques curatives**

Lorsque les tentatives de revascularisation ne sont pas envisageables ou bien échouent, l'ischémie peut s'aggraver et conduire à proposer une amputation. L'amputation doit être réalisée par un chirurgien expérimenté. Dans l'optique des soins de réhabilitation, l'intervention doit comme chez le sujet plus jeune viser à obtenir un niveau d'amputation permettant l'appareillage et évitant que la section osseuse soit traumatisante pour les tissus. La prise en charge précoce par une équipe spécialisée dans la réadaptation des amputés est souhaitable, dès que la phase chirurgicale est passée.

Certains patients refusent d'être amputés malgré une information claire sur l'évolution possible. Une prise en charge palliative doit alors être organisée, basée sur le contrôle de la douleur et les soins de confort. Parfois, l'entourage familial du patient s'oppose à l'acte chirurgical alors que le patient n'est pas en mesure d'exprimer son accord ou son refus de l'intervention, posant alors des difficultés de décision médicale de nature éthique.

Références

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.

Aronow WS. Management of peripheral arterial disease of the lower extremities in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:172-7.

Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population. *J Mal Vasc* 2000;25(1):38-46.

Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.

McGrae McDermott M, Luigi Ferrucci L, Simonsick EM, *et al.* The ankle brachial index and change in lower extremity functioning over time: the Women's Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:238-246.

Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185-92.

Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163(16):1939-42.

Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.

Ramiandrisoa-Lacroix H, Dantoine T, Lacroix P, Charmes J-P. Artériopathie des membres inférieurs du sujet âgé. *Rev Gériatrie* 2003;28(2):187-91.

Salas CA, Adam DJ, Papavassiliou VG, London NJ. Percutaneous transluminal angioplasty for critical limb ischaemia in octogenarians and nonagenarians. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:142-5.

Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:523-30.

## VII.2. Le patient diabétique

### VII.2.1. Rappels sur l'artériopathie chez le diabétique

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) chez le patient diabétique se distingue des autres artériopathies athéromateuses par sa plus grande fréquence, son développement précoce et sa gravité.

Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire dont l'effet est variable selon le territoire vasculaire, beaucoup plus délétère pour les artères des membres inférieurs que pour les coronaires ou les troncs supra-aortiques. Le risque relatif d'avoir une AOMI est de l'ordre de 4 pour les hommes et de 6 pour les femmes en cas de diabète. Le risque d'amputation est multiplié par un facteur 10 à 20, pour les 2 sexes, non seulement du fait des complications vasculaires mais aussi par leur association fréquente à des complications neurologiques, morpho-statiques et infectieuses. L'AOMI peut se développer à bas bruit sans manifestations douloureuses, du fait de la neuropathie périphérique fréquemment associée. La claudication intermittente est absente chez plus de 50 % des diabétiques, rendant la classification de Leriche et Fontaine peu adaptée à cette population. L'atteinte vasculaire peut se révéler par un trouble trophique du pied, par exemple une gangrène d'orteil, en l'absence de toute douleur préalable à la marche ou au repos. Le bilan vasculaire et les décisions thérapeutiques vont alors s'effectuer dans un contexte de sauvetage de membre. Les lésions oblitérantes sont volontiers bilatérales, multifocales, et de localisation jambière.

### VII.2.2. Dépistage de l'AOMI chez le diabétique

Le dépistage de l'AOMI chez le diabétique obéit à un objectif de prévention et permet de cibler des actions thérapeutiques sur une population à haut risque de plaie du pied.

#### — Modalités

L'examen clinique annuel proposé à tout patient diabétique doit comporter, au niveau des pieds, une recherche soigneuse des signes témoignant d'une neuropathie ou d'une artériopathie :

- interrogatoire à la recherche d'une claudication intermittente ;
- inspection, état cutané, ROT, monofilament ;
- palpation des pouls, auscultation des trajets artériels.

L'indication des examens paracliniques doit être guidée par la symptomatologie. L'Alfediam (1997) recommande un écho-Doppler couleur chez les diabétiques asymptomatiques d'âge  $\geq 40$  ans et/ou dont le diabète est  $\geq 20$  ans, s'il existe d'autres facteurs de risque associés. Cet examen sera répété au bout de 5 ans, voire moins en cas de tabagisme associé. La mesure de l'IPS doit être systématique chez le diabétique dès qu'il existe des signes évocateurs. L'IPS a la même valeur chez le diabétique tant que les artères sont compressibles. Environ 30 % des patients diabétiques ont une médiacalcosse, qui peut empêcher la mesure de la pression systolique à la cheville. La pression systolique du gros orteil peut alors être utilisée comme mesure alternative.

#### — Examens complémentaires

En soins primaires, l'Anaes ne recommandait pas en 1999 la pratique d'examen complémentaires (écho-Doppler, mesure de l'épaisseur pariétale des carotides, recherche d'une médiacalcosse) en l'absence de signes cliniques d'appel, faute de pouvoir définir un arbre décisionnel validé en cas d'anomalies.

Dans le cadre de la prise en charge du diabétique par le cardiologue, la Société française de cardiologie et l'Alfediam recommandaient en 2004 :

- un bilan complet si une AOMI est mise en évidence chez un patient diabétique, à la recherche d'autres localisations athéromateuses, notamment au niveau coronarien et des troncs supra-aortiques ;
- un Doppler artériel des membres inférieurs et de l'aorte abdominale, en cas d'anomalie clinique ou d'autre atteinte vasculaire (maladie coronarienne, insuffisance rénale).

Les examens paracliniques sont les mêmes que pour les patients non diabétiques, avec quelques particularités quant aux résultats. Chez le diabétique, les performances de l'écho-Doppler au niveau des artères de jambe sont souvent limitées, notamment en cas de calcifications circonférentielles des axes jambiers.

La mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène (TcPO<sub>2</sub>) au dos du pied est indiquée dans l'AOMI du diabétique :

- devant un tableau évocateur d'ischémie critique ;
- après revascularisation pour quantifier le résultat hémodynamique de la procédure ;
- quand un traitement par oxygénothérapie hyperbare se discute ;
- en cas de troubles trophiques du pied pour apprécier la capacité de la plaie à cicatriser. Mesurée à proximité du trouble trophique (ou au niveau prévu d'amputation), une TcPO<sub>2</sub> < 30 mmHg rend illusoire la cicatrisation du trouble trophique.

L'angiographie est discutée chaque fois qu'une revascularisation est envisagée. Les techniques modernes qui diminuent notablement la dose de produits de contraste ont réduit les risques (notamment néphrologiques) de l'artériographie chez les diabétiques, mais elle ne saurait être systématique. La ponction fémorale directe (angioscanner) et l'injection d'un produit de contraste iodé (angioRM) peuvent être évitées.

#### VII.2.3. Prise en charge thérapeutique de l'AOMI chez le diabétique

La prise en charge thérapeutique de l'AOMI chez le diabétique comporte :

- le traitement des différents facteurs de risque identifiés, le diabète étant souvent associé à un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire ;
- le traitement médical de l'AOMI ;

- la discussion d'une revascularisation, essentiellement devant des douleurs invalidantes ou un trouble trophique entretenu par l'ischémie tissulaire.

— Traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire

Nous manquons d'études pour confirmer qu'un équilibre optimal du diabète permet d'éviter l'aggravation des lésions artérielles occlusives ou sténosantes, mais l'influence favorable d'un bon équilibre glycémique sur les paramètres hémothrombotiques et lipidiques est bien documentée. Un patient est considéré comme bien équilibré avec un taux d'HbA1c (6,5 %).

L'insulinothérapie intensive réduit le nombre d'événements cardio-vasculaires chez les sujets jeunes présentant un diabète de type 1 (OR = 0,55 [95 % CI 0,35 – 0,88], p = 0,015) mais n'a pas d'effet significatif sur le nombre de patients atteints de macroangiopathie ou sur la mortalité macrovasculaire. L'insulinothérapie intensive pourrait stabiliser les atteintes macrovasculaires ou en prévenir la progression chez les patients à risque.

L'étude *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en Grande-Bretagne a recruté 5 102 patients ayant un diabète de type 2 de découverte récente pour évaluer la relation entre l'exposition à l'hyperglycémie et le risque de développer des complications micro et macrovasculaires. Une diminution de 1 % du taux d'HbA1c était associée à une réduction de 43 % des amputations ou des décès dus à une pathologie vasculaire périphérique (p < 0,0001). L'étude confirme que le diabète est bien un facteur de risque indépendant d'AOMI et établit qu'une augmentation de 1 % du taux d'HbA1c est associée à une augmentation de 28 % du risque d'atteinte vasculaire périphérique.

L'UKPDS s'est aussi intéressée à la relation entre la pression artérielle systolique (PAS) et le risque de complications micro et macrovasculaires dans le diabète de type 2. Une diminution de 10 mmHg de la pression artérielle systolique s'accompagne d'une réduction de 16 % du risque d'amputation ou de décès par pathologie vasculaire périphérique (p = 0,0001). Le traitement antihypertenseur doit être instauré dès que les chiffres tensionnels excèdent 140/80 mmHg. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont indiqués en première intention [inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste de l'angiotensine II (AA2)]. Les  $\beta$ -bloquants ne sont pas contre-indiqués en cas d'artérite.

Les anomalies lipidiques sont à corriger par des mesures diététiques, des hypolipémiants (statines ou fibrates) et le bon contrôle du diabète (qui contribue à réduire le taux de triglycérides et la glycation des particules lipidiques). En prévention secondaire, l'objectif est d'obtenir un taux de LDL-C < 1 g/l. Le bénéfice d'un traitement par certaines statines est étendu au patient atteint d'AOMI, y compris en l'absence de coronaropathie ou de dyslipidémie.

Chez les fumeurs, un arrêt complet et définitif du tabac est recommandé.

Une activité physique régulière, adaptée au patient, durant de 30 à 60 minutes et répétée 2 à 3 fois par semaine, est conseillée à tout patient diabétique (surtout dans le diabète de type 2) pour réduire l'insulinorésistance, aider au contrôle pondéral, et améliorer les performances cardio-vasculaires. Chez le diabétique atteint d'AOMI, le réentraînement à la marche est proposé pour favoriser le développement du réseau de suppléance. Au préalable, le patient doit être correctement chaussé et les anomalies morpho-statiques du pied corrigées par des mesures podologiques. Il est

difficile de tirer des conclusions spécifiques pour des patients diabétiques à partir des 9 essais totalisant 433 patients qui ont évalué le bénéfice de l'entraînement physique. Le pourcentage de diabétiques inclus dans ces études va de 0 % à 42 %. Ces essais randomisés portent sur de petits effectifs (8 essais incluant de 12 à 67 patients, pour un total de 181 patients ; 1 seul en inclut 177). Les diabétiques sont exclus de nombreuses études (Dahllof AG, 1<sup>er</sup> essai Hiatt WR, 2<sup>e</sup> essai Hiatt WR et essai Gardner si le diabète n'est pas contrôlé).

Peu de données sont disponibles sur l'effet de traitements combinés. Une étude d'intervention multifactorielle a été réalisée chez des patients danois avec un diabète de type 2 et une microalbuminurie sur une période de 4 ans. Elle compare le développement des complications entre un groupe traité de manière traditionnelle et un groupe où tous les facteurs de risque sont corrigés par étapes (diététique, exercice physique, arrêt du tabagisme, adaptation du traitement du diabète pour un objectif d'HbA1c < 7 %, traitement antihypertenseur intégrant dans tous les cas un IEC ou si mal toléré un AA2, fibrates et/ou statines, aspirine si cardiopathie ischémique, supplémentation vitaminique E et C). La progression de l'artériopathie périphérique, évaluée sur l'indice de pression bras/orteil, apparaît moindre dans le groupe bénéficiant d'un traitement intensif.

#### — Traitement médical de l'AOMI chez le diabétique

L'AOMI chez le patient diabétique répond-elle aux mêmes thérapeutiques que chez les autres patients ? Il est très difficile d'affirmer l'efficacité chez le patient diabétique des stratégies thérapeutiques proposées, pour plusieurs raisons :

1/ Le diabète est fréquemment un critère d'exclusion des études, directement ou non : diabète de type 1, insulinothérapie, antidiabétiques oraux, mauvais contrôle glycémique, rétinopathie, etc.

2/ Les études incluant uniquement des patients diabétiques sont très rares. Dans les autres études, leur proportion est très variable selon les sujets étudiés, et le plus souvent la réponse des diabétiques au traitement ne peut être étudiée séparément.

3/ La prévalence féminine de l'AOMI est plus importante chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Le sex-ratio de l'AOMI est de 2/1 (2 hommes pour 1 femme) chez les diabétiques, et même 1/1 dans certaines séries, alors qu'il est de 10/1 chez les non-diabétiques. Les études thérapeutiques incluent davantage d'hommes que de femmes et ne permettent pas toujours de déterminer l'influence du sexe sur les résultats.

4/ Les études incluent souvent des patients au stade de la claudication intermittente qui, étant absente chez 50 % des diabétiques, est un mauvais critère pour évaluer leur atteinte artérielle. Les diabétiques inclus sont alors le plus souvent ceux atteints de lésions proximales (iliaques et/ou fémorales), d'où une sélection sur le niveau lésionnel, et les patients aux lésions distales (jambières) asymptomatiques ne sont pas étudiés.

Médicaments vasoactifs : ils sont fréquemment proposés aux patients diabétiques qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques avec des explorations vasculaires pathologiques. Certains permettraient d'accroître le périmètre de marche.

Antiagrégants plaquettaires : les recommandations SFC/Alfediam considèrent qu'il est indiqué de prescrire de l'aspirine à dose modérée chez le diabétique ayant au moins 2 facteurs de risque, en particulier une HTA (grade B) et de manière systématique en prévention secondaire, en l'absence de contre-indication.

En cas de troubles trophiques, le bilan préalable doit faire la part de ce qui revient à la neuropathie, à une atteinte vasculaire et à une surinfection éventuelle. Si le degré

d'ischémie laisse présager une absence de cicatrisation de la plaie, voire la non-conservation du membre, les possibilités de revascularisation doivent être discutées.

— Revascularisation

La chirurgie de revascularisation fait appel aux mêmes techniques que chez les non-diabétiques, en s'adaptant à la topographie des lésions souvent plus distales chez les diabétiques. Pour les pontages en dessous de l'interligne articulaire du genou, la greffe saphène est préférée aux pontages prothétiques dont les résultats sont nettement inférieurs. Des pontages très distaux, s'implantant à la cheville ou sur les artères du pied, ont été réalisés chez des diabétiques. L'équipe de LoGerfo, Gibbons et Pomposelli à Boston a observé une diminution des amputations de tout niveau parallèlement au développement des pontages, en particulier très distaux, chez les diabétiques porteurs de plaies+. Ces pontages doivent être régulièrement surveillés, par écho-Doppler notamment, pour détecter précocement des anomalies débutantes, telles les resténoses qui pourront être traitées par un geste endoluminal ou chirurgical segmentaire.

Revascularisations par des techniques endovasculaires : la technique de référence est l'angioplastie transluminale par ballonnet. Les résultats publiés par plusieurs équipes sont superposables à ceux obtenus chez les non-diabétiques.

Après revascularisation, la prise d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine) réduirait le risque d'occlusion. L'équilibre glycémique a également une influence sur le risque de réocclusion.

— Sympathectomie lombaire

Elle est inutile chez le diabétique en raison de la dénervation sympathique de la média développée dans le cadre de la neuropathie autonome et dont témoigne la médiacalcose.

— Oxygénothérapie hyperbare

Quelques études sont en faveur de l'oxygénothérapie hyperbare comme traitement adjuvant pour la cicatrisation d'une plaie de pied diabétique, avec ou sans ischémie.

— En conclusion, selon le tableau clinique :

Chez le patient asymptomatique, le traitement vise à éviter l'évolution de lésions dont il ne souffre pas. Le bénéfice s'évalue sur l'IPS et l'absence d'évolution lésionnelle à l'écho-Doppler. Mais que le patient soit symptomatique ou non, à hémodynamique égale le pronostic vital est le même et le traitement devrait être le même.

En cas de claudication invalidante, la prise en charge est identique à celle du non-diabétique.

En cas de troubles trophiques, il faut quantifier l'ischémie tissulaire et envisager tous les moyens de restaurer une oxygénation suffisante pour éviter l'amputation et permettre la cicatrisation ; la prise en charge est multidisciplinaire.

Références :

Recommandations SFC/Alfediam sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. Diabetes Metab 2004;30:2S9 – 24.

Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR, for the UKPDS group. UKPDS 59 : Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:894-9.

Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR on behalf of the UKPDS Group. Association of systolic blood

pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Recommandations de l'Anaes. *Diabetes Metab* 1999;25 (suppl 2):48.

American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-3341.

Benhamou AC, Dadon M, Emmerich J, Fontaine P, Got I, Guillausseau PJ, Pernes JM, Priollet P. Artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Recommandations de l'Alfediam. *Diabetes Metab* 1997;23:541-548.

Cianci P. Advances in the treatment of the diabetic foot: is there a role for adjunctive hyperbaric oxygen therapy? *Wound Rep Reg* 2004;12:2-10.

Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* 1999;353:617-22.

Grego F, Antonello M, Stramana R, Deriu GP, Lepidi S. Popliteal-to-distal bypass for limb salvage. *Ann Vasc Surg* 2004;18(3):321-8.

Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22 (suppl 2):B35-9.

LoGerfo FW, Gibbons GW, Pomposelli FB, Campbell DR, Miller A, Freeman DV, Quist WC. Trends in the care of the diabetic foot. Expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992;127:617-21.

Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-53.

Willfort-Ehringer A, Ahmadi R, Gessl A, Gschwandtner ME, Haumer A, Lang W, Minar E, Zehetmayer S, Ehringer H. Neointimal proliferation within carotid stents is more pronounced in diabetic patients with initial poor glycaemic state. *Diabetologia* 2004;47:400-6.

**Tableau 13.** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
<b>Antivitamines K (AVK) vs contrôle</b>	<b>2</b>				<b>446</b>	
Acenocoumarol		APIC	II	14	146	
Phenprocoumon		De Smit	II, III, IV	7	300	Stade IV = 7 %
<b>Héparine vs placebo</b>	<b>4</b>				<b>602</b>	
Héparine non fractionnée	2				<b>221</b>	
		Tesi	II	nd	20	
		Antonicelli HNF	II	34	201	
Hép. bas poids moléculaire	2				<b>80</b>	
		Mannarino	II	nd	44	
		Calabro	II	30,5	36	



**Tableau 13 (suite).** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
<b>Antiagrégants plaquettaires vs contrôle</b>	<b>30</b>				<b>nd</b>	
Aspirine seule	4	Munich A	nd	nd	176	
		Munich B	nd	nd	82	
		Hess (groupe 1)	nd	21	160	
		Schoop (groupe 1)	nd	nd	200	
Aspirine + dipyridamole	3	Hess (groupe 2)	nd	21	160	
		Schoop (groupe 2)	nd	nd	200	
	100	VA study	IV	100	231	Inclus : patients masculins diabétiques avec gangrène ou antécédent d'amputation < 18 mois pour gangrène Exclus : TTT antidiabétique oral ou rétinopathie proliférative (1 <sup>re</sup> année d'étude) Perdus de vue : 1,3 %. Essai en ITT non concluant
Clopidogrel	1	CAPRIE	II, III, IV	21	6 452	
Cloricromène	1	CRAMPS	II	25	159	
Ketanserine	3		II			
		PACK	II	14	3 899	
		Walden	II	0	35	
		Thulesius	II	15	165	
Picotamide	3	ADEP	II, III, IV	36	2 304	
		Coto	II	38	40	Diabète : critère d'exclusion
		Neirotti	II	45	20	
Suloctidil	4		II			
		Adriaensen	II	0	30	
		Verhaeghe	II	6	nd	
		Jones	II	0	40	Diabète : critère d'exclusion
		Holm	II	0	40	Diabète : critère d'exclusion
Ticlopidine	11	Hurlow	nd	0	60	
		Krause	nd	0	38	
		Katsumara	nd	nd	193	
		Aukland	II	nd	65	
		Stiegler	II	nd	114	
		Cloarec	nd	nd	132	
		Ellis	II	nd	203	
		Arcan	II	nd	169	AOMI due au diabète : exclus
		Balsano	II	13	151	
		STIMS	II	6,7	687	Diabète : critère d'exclusion
		EMATAP	nd	30	615	

**Tableau 13 (suite).** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
<b>Antithrombotiques après revascularisation</b>	<b>14</b>				<b>5 209</b>	
Aspirine vs AVK		Boa	II-50 %-III-IV	26	2 690	Stade II : 50 % ; stade IV : 25 %
Aspirine vs contrôle		Lassila R	II - III - IV	12	144	
Aspirine + dipyridamole vs contrôle		Green	II - III	45	49	Stade 2 : 40 %, ischémie critique 60 %
		Kohler	nd	34,1	88	
		Goldman	II - III - IV	9,4	53	
		Donaldson	II	7,7	65	
		Clyme	II-III	13,6	140	
		McCollum	II-IV	18,2	549	
Phenprocoumon vs contrôle		Kretschmer	50 %-II	35	130	
Ticlopidine vs contrôle		Becquemin	II - III - IV	24,3	243	
Warfarin vs contrôle		Sarac	nd	66	56	
idem		Johnson	II - III - IV	40	614	
Warfarine vs contrôle		Jivegard	<b>ischémie aiguë</b>	nd	188	
Aspirine + dipyridamole vs HBPM		Edmondson	II - III - IV	17	200	Stade 2 : 55 % - Sauvetage de membres : 45 %
<b>Vasodilatateurs vs contrôle</b>	<b>17</b>				<b>3 536</b>	
Buflomedil	1					
		Diamantopoulos	II	100	40	Exclus : rétinopathie sans revascularisation, neuropathie périphérique, surpoids 15 kg
Cilostazol	5					
		Strandness	II	23	394	
		Beebe	II	28	516	
		Dawson 1998	II	22	81	
		Dawson 2000	II	nd	466	
Ginkgo biloba	2					
		Money	II	28	239	
Ginkgo biloba	2					
		Bauer	II	nd	79	Diabète mal contrôlé : exclus
Ginkgo biloba	2					
		Peters	II	20	111	Diabète mal contrôlé : exclus
Naftidrofuryl	4					
		Clyne	II	0	128	Diabète : critère d'exclusion
		NIQOL Belgium	II	nd	220	
		NIQOL Germany	II	nd	269	
Naftidrofuryl	4					
		NCIS	II	20	180	
Oxpentifylline	1					
Oxpentifylline	1					
		Donaldson	II	nd	80	
Pentoxifylline	4					
		Belcaro	II	100	60	
		Dawson	II	30	471	
		Porter	II	30	128	Neuropathie périphérique sévère : exclusion
Pentoxifylline	4					
		APIC	II	17,6	74	

**Tableau 13 (suite).** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
<b>Prostaglandines vs contrôle</b>	<b>12</b>				<b>4 198</b>	
Beraprost vs pcb		BERCI 2	II	18	422	
		Mohler	II	29	762	
Epoprostenol vs pcb		Nizankwoski	III-IV	nd	30	
		Ciprostene study	IV	54	211	
Iloprost vs pcb		Bliss	III-IV	40	151	
		Dormandy (étude A)	III-IV	35	178	
		Dormandy (étude B)	III-IV	31	624	
PGE1 vs pcb		Schuler	IV	nd	123	Diabète mal contrôlé : exclus
		Telles	III-IV	43	30	
		Belch	II	16	80	
		ICAI	II-III-IV	39	1 560	
PGI2 vs pcb		Cronenwett	III-IV	nd	27	
<b>Hypocholestérolémiants vs contrôle</b>	<b>10</b>			<b>Db = exclus</b>	<b>23 322</b>	
AGPI vs pcb		Leng	II	9,2	120	
Betapyridil carbinol vs pcb		Nye	II	nd	68	
Bezafibrate vs pcb		LEADER	II	61,6	1 568	
Colestipol – niacin vs pcb		CLAS	nd	0	188	
Glycosaminoglycane vs pcb		CORSI	II	0	30	
Probucol vs pcb		PQRST	nd	nd	303	Exclusion : angiographie Diabète : exclusion
Simvastatine vs pcb		HPS	nd	29,35	20 536	
		Aronow	II	44	69	
		Mohler III	II	17,5	354	
		Mondillo	II	57	86	
<b>Entraînement physique vs contrôle</b>	<b>9</b>				<b>433</b>	
		Larsen	II	nd	14	
		Holm	II	nd	12	
		Dahhlof	II	0	18	Diabète : critère d'exclusion
		Hiatt 1990	II	0	25	Diabète : critère d'exclusion
		Mannarino	II	16,77	30	
		Hiatt 1994	II	0	29	Diabète : critère d'exclusion
		Tisi	II	11,9	67	
		Gelin	II	15	177	
		Gardner	II	42	61	Diabète mal contrôlé : exclus

**Tableau 13 (suite).** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
<b>Chirurgie vs autres traitements</b>	<b>8</b>				<b>1 747</b>	
Pontage vs exercice		Lundgren	II	8	75	
Pontage vs PTCA		Holm	II - III - IV	7,55	102	
		Wolf GL	III-IV	22,4	263	
Pontage vs TEA		Gaspard DJ	nd	7	43	
Pontage vs thrombolyse		Ouriel	III.4	28	114	Stade III = 89 %
		TOPAS 1	<b>Occlusion aiguë</b>	37	213	Stade III = 26 %
		Weaver FA (Stile)	II - III - IV (1/3 chaque stade)	43	393	L'étude suggère que la chirurgie de revascularisation pour occlusion des artères natives est préférable à la thrombolyse, particulièrement chez les sujets diabétiques.
		TOPAS	<b>Occlusion aiguë</b>	29	544	Stade III = 72 %
<b>Type de chirurgie reconstructrice</b>	<b>26</b>				<b>5 627-5 877</b>	
Dacron vs PTFE	6	Abbot WM	2,3	nd	244 (231 avec résultats)	
		Robinson BI	II - III - IV	23,1	108	
		Johnson WC	II - III - IV	nd	419	
		Devine C	II - III - IV	13,7	209	Stade 2 - 1/3 - Stade 3.4 2/3
		Robinson BI	II - III - IV	30,2	129	
		Prager MR	II - III - IV	22	149	Stade 2 : 2/3
Polyester vs PTFE	1	Green RM	nd	45,4	240	
PTFE + veine vs PTFE	1	Stonebridge PA	nd	83,9	261	
PTFE rigidifié vs PTFE	1	Gupta SK	II - III - IV	59	122	Stade 4 : 3/4
PTFE traité vs PTFE	1	Zilla P	II - III - IV	20,4	49	
PTFE vs veine (V.) ombilicale	5	Eickhoff JH	II - III - IV	11,5	104	Stade 2 : 1/4 - Stade 3 = 1/2 - Stade 4 : 1/4
		Eickhoff JH	II - III - IV	11,4	105	Stade 2 : 1/4 - Stade 3 = 1/2 - Stade 4 : 1/4
		Mc Collum C	nd	20,25	191	
		Aalders GJ	II - III - IV	16	96	
		Johnson WC (PTFE vs HUV)	II - III - IV	30	526	
PTFE + V. reconstituée vs V. saphène	5	Kreienberg PB		nd	36	
PTFE vs veine saphène		Tilanus HV	II - III - IV	10,2	49	
		Bennion RS	II - III - IV	21	86	
		Veith FJ	nd	64,75	759 (522 randomisés)	
		Veterans Group 141 Study	II - III - IV	39,4	596	Stade 2 = 12,5 %
	Johnson WC (PTFE vs v. saphène)	II - III - IV	30	491		
PTFE vs V. saphène inversée		Archie Jr. JP	II - III - IV	nd	285	Stade 2 = 38 %

**Tableau 13 (suite).** Données concernant les patients diabétiques, issues de la méta-analyse de l'EA 3736.

OBJET DE LA MÉTA-ANALYSE	Nb essais	Titre/auteur (sujet)	Stade	% diabétiques	Nombre total de patients	Commentaires
V. saphène vs V. saphène inversée		Watelet J	nd	18,6	91	
		Harris PL	II - III - IV	14	215	
		Moody AP	II - III - IV	10,7	226	Stade 2 = 39 %
		Watelet J	II - III - IV	18,3	91	Stade 2 = 20 %
<b>Sympathectomie</b>	<b>2</b>				<b>118</b>	
		Barnes RW	II-III	9	51	Stade II – 80 % 3 : 20 %
		Satiani B	nd	27	67	
<b>Angioplastie (ATP) vs traitement conventionnel</b>	<b>4</b>				<b>483</b>	
ATP vs chir		Holm	III-IV	26	102	
		Wolf	nd	22	263	
ATP vs exercice		Oxford	I-II	nd	56	
		Whyman	I-II	8	62	
<b>Endoprothèses</b>	<b>6</b>				<b>546-580</b>	
		Richter (1991)	GM nd	nd	146	abstract
		Richter (1993)	GM nd	nd	123 (144 randomisés)	abstract
		Vroeginde-weij	II	11,8	51	
		Zdanowski	II-III	31,35	32	
		Gejna	II-III	39,6	141⇒154	Stade 2 = 2/3
		Grimm	II	nd	53	
<b>Brachythérapie endovasculaire</b>	<b>1</b>				<b>113</b>	
		Vienna 2	II-III	48,7	113	Cet essai suggère que la brachythérapie après angioplastie fémoro-poplitée pourrait être efficace sur la perméabilité à court terme, notamment chez les patients non diabétiques porteurs de lésions supérieures à 10 cm de longueur.
<b>Stimulation médullaire</b>	<b>4</b>				<b>294</b>	
		Jivegard	III-IV	19,6	51	
		Claeys	IV	15,1	86	Résultats positifs chez les diabétiques mais non significatifs à cause du faible effectif
		ESES	III-IV	37,5	120	
		Spincemaille	III-IV	29,7	37	
<b>Defibrotide vs contrôle</b>	<b>3</b>				<b>597</b>	
		Strano	II	20	227	
		Marrapodi	II	15	60	
		DICLIS	II	17	310	
<b>Chélation</b>	<b>3</b>				<b>201</b>	
<b>Vitamine E vs contrôle</b>	<b>2</b>				<b>81</b>	
<b>Ail (garlic) vs contrôle</b>	<b>1</b>				<b>80</b>	
		Germany	II	20,3	80	
<b>Testotérone vs contrôle</b>	<b>2</b>				<b>122</b>	
		Hentzer	II	nd	36	
		Dohn	II	0	86	

---

## **PARTICIPANTS**

---

Ces recommandations ont été élaborées à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.

Les sociétés savantes et associations suivantes ont été sollicitées pour participer à leur élaboration :

- Société française de médecine vasculaire
- Société française de diabétologie
- Société française de gériatrie et de gérontologie
- Société de chirurgie vasculaire de langue française
- Société française de cardiologie
- Société nationale française de médecine Interne
- Société française de médecine physique et de réadaptation
- Société française de documentataion et de recherche en médecine générale
- Société de formation thérapeutique du généraliste
- Société française de médecine générale
- Collège national des généralistes enseignants

Ces recommandations ont été rédigées selon la méthode générale décrite dans le guide « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France », publié en 1999 par l'Anaes.

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Philippe BLANCHARD, chef de projet du service des recommandations professionnelles de la HAS, sous la direction du D<sup>r</sup> Patrice Dosquet, chef de service.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>me</sup> Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

---

## **COMITÉ D'ORGANISATION**

---

P<sup>r</sup> Gilles Berrut, gériatre, Angers  
P<sup>r</sup> Jean-Pierre Boissel, pharmacologue,  
Lyon  
P<sup>r</sup> Patrick Carpentier, médecin vasculaire,  
Grenoble

D<sup>r</sup> Dominique Chomard, médecine  
physique et réadaptation, Dijon  
D<sup>r</sup> Claude Laurian, chirurgien vasculaire,  
Paris

---

## **GROUPE DE TRAVAIL**

---

P<sup>r</sup> Patrick Carpentier, médecin vasculaire, Grenoble – Président du groupe de travail  
P<sup>r</sup> Jean-Pierre Boissel, pharmacologue, Lyon – Chargé de la synthèse quantitative  
D<sup>r</sup> Philippe Blanchard, chef de projet HAS, Saint-Denis La Plaine

P<sup>r</sup> François Becker, médecin vasculaire,  
Chamonix-Mont-Blanc  
P<sup>r</sup> Joël Belmin, gériatre, Ivry-sur-Seine  
P<sup>r</sup> Patrice Cacoub, médecine interne,  
Paris

D<sup>r</sup> Joël Dubernet, médecin généraliste,  
Saint-Pey-du-Castets  
P<sup>r</sup> Jean-Claude Gaux, radiologue, Paris  
D<sup>r</sup> Isabelle Got, endocrinologue, Nancy

M. Bernard Grumler, kinésithérapeute,  
Dijon  
D<sup>r</sup> Georges Ha Van, médecine physique et  
réadaptation, Boissise-le-Roi  
D<sup>r</sup> Serge Kownator, cardiologue, Thionville  
D<sup>r</sup> Patrice Nony, cardiologue, Lyon

P<sup>r</sup> Philippe Patra, chirurgien vasculaire,  
Nantes  
D<sup>r</sup> Patrick Pochet, médecin généraliste,  
Clermont-Ferrand  
D<sup>r</sup> Jean-Michel Serise, chirurgien  
vasculaire, Bordeaux  
P<sup>r</sup> Hervé Rousseau, radiologue, Toulouse

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Jean-Michel Baud, médecin vasculaire,  
Le Chesnay  
D<sup>r</sup> Jean-Paul Belliard, cardiologue,  
angiologue, Paris  
P<sup>r</sup> Gilles Berrut, gériatre, Angers  
D<sup>r</sup> Jérôme Berthier, cardiologue, médecin  
thermal, Royat  
P<sup>r</sup> Henri Boccalon, médecin vasculaire,  
Toulouse  
D<sup>r</sup> Jacques Body, médecin vasculaire et  
thermal, Chamalières  
P<sup>r</sup> Louis Boyer, radiologue, Clermont-  
Ferrand  
P<sup>r</sup> Gabriel Camelot, chirurgien vasculaire,  
Besançon  
D<sup>r</sup> Jean-Marie Cardon, chirurgien  
vasculaire, Nîmes  
P<sup>r</sup> Jean-Marie Casillas, médecine  
physique et réadaptation, Dijon  
D<sup>r</sup> Michèle Cazaubon, angiologue, Paris  
D<sup>r</sup> Dominique Chomard, médecine  
physique et réadaptation, Dijon  
D<sup>r</sup> Serge Cohen, cardiologue, médecin  
vasculaire, Marseille  
P<sup>r</sup> Joël Constans, médecin vasculaire,  
Bordeaux  
D<sup>r</sup> Gérard Coppe, médecin vasculaire,  
Arpajon  
D<sup>r</sup> Marie-Pierre De Angelis, médecine  
physique et réadaptation, Saint-Hilaire-du-  
Touvet  
D<sup>r</sup> Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-  
Denis  
D<sup>r</sup> Antoine Elias, médecin vasculaire,  
Toulon  
P<sup>r</sup> Joseph Emmerich, médecin vasculaire,  
Paris  
D<sup>r</sup> Dominique Eveno, médecine physique  
et réadaptation, Saint-Herblain

P<sup>r</sup> Alain Franco, gériatre, Grenoble  
D<sup>r</sup> Claude Giraud, chirurgien vasculaire,  
Toulouse  
D<sup>r</sup> Bruno Guias, médecin vasculaire, Brest  
D<sup>r</sup> Jean-François Henneresse, médecin  
généraliste, Carlux  
P<sup>r</sup> Denis Krause, radiologue, Dijon  
P<sup>r</sup> Philippe Lacroix, médecin vasculaire,  
Limoges  
D<sup>r</sup> Marc Lambert, médecine interniste, Lille  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre Laroche, médecin  
vasculaire, Avignon  
D<sup>r</sup> Claude Laurian, chirurgien vasculaire,  
Paris  
M. Serge Le Lamer, kinésithérapeute,  
Saint-Herblain  
D<sup>r</sup> Philippe Léger, médecin vasculaire,  
Toulouse  
D<sup>r</sup> Bertrand Lehalle, chirurgien vasculaire,  
Nancy  
D<sup>r</sup> François Luizy, angiologue, médecine  
vasculaire, Paris  
P<sup>r</sup> Jean-Luc Magne, chirurgien vasculaire,  
Grenoble  
P<sup>r</sup> Dominique Maïza, chirurgien vasculaire,  
Caen  
D<sup>r</sup> Sylvie Meaume, gériatre, Ivry-sur-Seine  
P<sup>r</sup> Patrick Mercié, médecine interne,  
Bordeaux  
D<sup>r</sup> Gilles Miserey, médecin vasculaire,  
Rambouillet  
D<sup>r</sup> Pascal Monnet, médecin thermal, Royat  
D<sup>r</sup> Françoise Morel, médecin thermal,  
Royat  
P<sup>r</sup> Claire Mounier-Véhier, médecine  
vasculaire, cardiologue, Lille  
D<sup>r</sup> Olivier Pichot, médecin vasculaire,  
Grenoble

D<sup>r</sup> Franck Piligian, chirurgien vasculaire,  
Aix-en-Provence  
D<sup>r</sup> Marc-Antoine Pistorius, médecin  
vasculaire, Nantes  
P<sup>r</sup> Jean-Pierre Ribal, chirurgien vasculaire,  
Clermont-Ferrand  
D<sup>r</sup> Yves Sentou, médecin vasculaire,  
Saint-Denis  
P<sup>r</sup> Dominique Stephan, médecin  
vasculaire, Strasbourg  
D<sup>r</sup> Alain Thivolle, cardiologue, angiologue,  
Mâcon  
P<sup>r</sup> Jacques Watelet, chirurgien vasculaire,  
Rouen



## FICHE DESCRIPTIVE

<b>TITRE</b>	<b>Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation)</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique
<b>Date de mise en ligne</b>	Avril 2006
<b>Objectif(s)</b>	Proposer une conduite à tenir diagnostique et principalement thérapeutique en cas artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs dans toutes ses formes.
<b>Professionnel(s) concerné(s)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tout médecin, notamment généralistes, médecins, chirurgiens et radiologues vasculaires, cardiologues, diabétologues, rééducateurs fonctionnels, gériatres et internistes</li><li>▪ Kinésithérapeutes, prothésistes</li></ul>
<b>Demandeur</b>	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de santé (HAS) - service des recommandations professionnelles
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Dr Philippe Blanchard, chef de projet, service des recommandations professionnelles, HAS (chef de service : Dr Patrice Dosquet) Secrétariat : Catherine Solomon-Alexander Recherche documentaire : <ul style="list-style-type: none"><li>▪ synthèse quantitative (méta-analyse) : service de pharmacologie clinique, EA 3736, faculté R.T.H. Laennec de Lyon, sous la direction du Pr Jean-Pierre Boissel.</li><li>▪ membres du groupe de travail, jusqu'en mai 2005</li></ul>
<b>Participants</b>	Sociétés savantes Comité d'organisation Groupe de travail (président : Pr Patrick Carpentier, médecin vasculaire, Grenoble) Groupe de lecture

<b>Recherche documentaire</b>	<p>Synthèse quantitative (méta-analyse) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Medline : jusqu'en juin 2004</li><li>▪ The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley &amp; Sons, Ltd</li></ul> <p>Fonds bibliographique des membres du groupe de travail, jusqu'en mai 2005</p>
<b>Auteurs de l'argumentaire</b>	<p>Première partie de l'argumentaire (synthèse quantitative) : Pr Jean-Pierre Boissel, pharmacologue, Lyon</p> <p>Deuxième partie de l'argumentaire : membres du groupe de travail, Pr Patrick Carpentier (président du groupe de travail), Dr Philippe Blanchard (Chef de projet, service des recommandations professionnelles, HAS), Dr Patrice Dosquet (chef du service des recommandations professionnelles, HAS)</p>
<b>Validation</b>	<p>Avis de la Commission recommandations pour l'amélioration des pratiques de la HAS</p> <p>Validation par le Collège de la HAS en avril 2006</p>
<b>Autres formats</b>	<p>Argumentaire</p> <p>Fiche de synthèse des recommandations</p> <p><b>Téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a></b></p> <p>Recommandations pour la pratique clinique : « Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) » (Haute Autorité de santé, 2006).</p>