



HAL
open science

L'artériopathie des membres inférieurs du diabétique: quels outils diagnostiques

Christelle Benoit

► **To cite this version:**

Christelle Benoit. L'artériopathie des membres inférieurs du diabétique: quels outils diagnostiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01732456

HAL Id: hal-01732456

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732456>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



T H E S E

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Christelle BENOIT

Le 24 septembre 2003

**L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES
INFERIEURS DU DIABETIQUE :
QUELS OUTILS DIAGNOSTIQUES ?**

Examineurs de la thèse :

M. D. REGENT

Professeur

Président

M. J.F. STOLTZ

Professeur

M. M. KLEIN

Professeur

M. Ph. JAN

Docteur

Mme M.N. LERCHER

Docteur

M. B. LEHALLE

Docteur

Juges





T H E S E

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Christelle BENOIT

Le 24 septembre 2003

**L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES
INFERIEURS DU DIABETIQUE :
QUELS OUTILS DIAGNOSTIQUES ?**

Examineurs de la thèse :

M. D. REGENT

Professeur

Président

M. J.F. STOLTZ

Professeur

M. M. KLEIN

Professeur

M. Ph. JAN

Docteur

Mme M.N. LERCHER

Docteur

M. B. LEHALLE

Docteur

Juges

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : **CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : **ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

-

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : **SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : **CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : **ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : **DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : **SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : **CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Président de jury :

*Monsieur le Professeur **Denis REGENT**
Professeur de Radiologie*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de présider
notre Jury. Vos compétences et votre aisance médicale sont des
qualités que nous avons pu apprécier au cours de ce travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude
et de notre profonde estime.*

A notre jury de thèse :

*Monsieur le Professeur **Jean-François STOLTZ**
Professeur de génie biologique et médical*

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de nous juger.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

*Monsieur le Professeur **Marc KLEIN**
Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques*

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Nous vous témoignons notre respect et notre admiration.

*Monsieur le Docteur **Philippe JAN**
Docteur en Endocrinologie, maladies métaboliques et Nutrition*

Vous êtes à l'origine de ce travail. Votre constante disponibilité et vos précieux conseils ont été une grande aide dans l'élaboration de cette thèse.

Vous savez, et ce en toute simplicité, nous faire partager vos passions.

Veillez trouver ici, l'expression de notre sincère reconnaissance

*Monsieur le Docteur **Bertrand LEHALLE**
Docteur en Chirurgie vasculaire*

Vous êtes à l'origine de ce travail. Nous avons apprécié les connaissances que vous nous avez transmises ainsi que vos précieux conseils.

Recevez ici l'expression de notre profond respect.

*Madame le Docteur Marie Noelle LERCHER
Docteur en Angeiologie*

*Vous êtes à l'origine de cette thèse. Nous avons pu apprécier
votre compétence, votre disponibilité et votre gentillesse.*

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

A mes parents,

Que cette thèse soit l'occasion de vous remercier de votre soutien permanent.

Avec toute mon affection.

A Aurélie, ma sœur,

Pour ta constante bonne humeur, les moments déjà passés ensemble et les moments à venir.

A Claudio,

Pour ta tolérance, ta présence et ton aide dans ce travail. Pour tout ce que tu m'apportes.

A toute ma famille,

En témoignage de mon attachement.

A Nathalie,

Pour les années de travail durant lesquelles j'ai pu apprécier ton amitié et ta joie de vivre.

A tous mes amis,

A Thaurus

Pour ta fidélité et ta vitalité.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".



SOMMAIRE

| | |
|--|------------|
| TABLES DES ANNEXES | 14 |
| TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX..... | 15 |
| TABLES DES GRAPHIQUES | 17 |
| INTRODUCTION..... | 20 |
| CHAPITRE I : Le diabète : un facteur de risque vasculaire..... | 21 |
| CHAPITRE II : Physiopathogenie de l'angiopathie diabétique..... | 45 |
| CHAPITRE III : Intérêt du contrôle glycémique et des autres facteurs de risque vasculaire et intérêt du suivi du diabétique..... | 70 |
| CHAPITRE IV : L'artériopathie des membres inférieurs du diabétique | 104 |
| CHAPITRE V : Etude sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique dans le service de diabétologie de Bar-Le-Duc | 138 |
| CONCLUSION..... | 188 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 190 |
| TABLE DES MATIERES | 204 |
| ANNEXES..... | 211 |

TABLES DES ANNEXES

| | |
|---|------------|
| ANNEXE I : CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES DIABETES SUCRES | 212 |
| ANNEXE II : DECLARATION DE SAINT-VINCENT | 213 |
| ANNEXE III : SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'EXCLUSION DU SUIVI DES COMPLICATIONS, RECOMMANDATIONS | 215 |
| ANNEXE IV : DEPISTAGE ET SURVEILLANCE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE (RECOMMANDATIONS DE L'ALFEDIAM) | 223 |
| ANNEXE V : QUESTIONNAIRE | 225 |
| ANNEXE VI : ARTERES DES MEMBRES INFERIEURS | 229 |

TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX

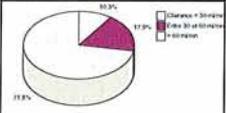
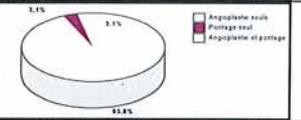
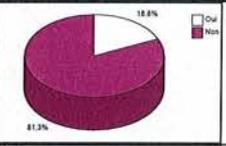
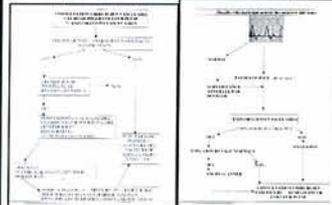
| FIGURES | Pages |
|--|-------|
| FIGURE 1 Répartition des effectifs des malades (en %) en fonction de l'âge selon le sexe, toutes modalités thérapeutiques confondues. | 28 |
| FIGURE 2 Répartition des effectifs des malades (en %) en fonction de l'âge pour les trois populations de diabétiques. | 29 |
| FIGURE 3 Rappel sur le métabolisme des lipides | 33 |
| FIGURE 4 Action de l'insuline sur le métabolisme des triglycérides | 34 |
| FIGURE 5 Incidence cumulative de la néphropathie diabétique aux Etats-Unis en fonction du nombre d'années après le diagnostic | 42 |
| FIGURE 6 Paroi artérielle et ses trois tuniques | 47 |
| FIGURE 7 Contrôle des propriétés des cellules endothéliales par le phénomène de mécano-transduction (shear stress response element: SSRE : éléments de réponse aux contraintes de cisaillement). | 55 |
| FIGURE 8 Représentation des récepteurs des produits de la glycation avancée | 60 |
| FIGURE 9 Mécanisme de la microangiopathie diabétique | 63 |
| FIGURE 10 Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte vasculaire chez le diabétique | 68 |
| FIGURE 11a Incidence cumulée de la progression de la rétinopathie | 72 |
| FIGURE 11b Incidence cumulée de la microalbuminurie | 73 |
| FIGURE 12 Résultats de la HOT Study : relation entre le nombre d'évènements cardiovasculaires majeurs observés et l'objectif tensionnel assigné. | 79 |
| FIGURE 13 Algorithme décisionnel pour le diagnostic de la néphropathie diabétique | 89 |
| FIGURE 14 Stratégie de dépistage de l'IMS (ALFEDIAM, 1995) | 99 |
| FIGURE 15 Spectres Doppler normaux des artères des membres inférieurs au repos | 121 |
| FIGURE 16 Sémiologie spectrale des sténoses artérielles des membres inférieurs (degré de sténose exprimé en diamètre) | 122 |

| TABLEAUX | Pages |
|---|--------------|
| TABLEAU 1 Taux de prévalence, pour 100 personnes protégées, par département, du diabète traité par médicaments dans la population protégées du Régime général stricto sensu | 26-27 |
| TABLEAU 2 Anomalies qualitatives et quantitatives dans le diabète de type 2 | 35 |
| TABLEAU 3 Mécanismes des complications vasculaires dues au tabac | 39 |
| TABLEAU 4 Désordres hémorrhéologiques liés à l'hyperglycémie | 61 |
| TABLEAU 5a Résultats du dépistage systématique d'une IMS par coronarographie dans une population de 203 patients diabétiques, selon le type de diabète et le sexe. | 95 |
| TABLEAU 5b Indications de recherche d'une IMS chez un patient diabétique (d'après les recommandations de l'ALFEDIAM, 1995). | 95 |
| TABLEAU 5c Indications de recherche d'une IMS chez un patient diabétique (d'après les recommandations de l'ADA, 1998). | 96 |
| TABLEAU 6 Comparaison de la valeur diagnostique des différents tests non invasifs. | 98 |
| TABLEAU 7 Suivi du patient diabétique de type 2 selon l'ANAES | 102 |
| TABLEAU 8 Définition des anomalies du LDL-cholestérol justifiant une intervention médicamenteuse chez le diabétique de type 2, en prévention primaire, selon l'ANAES | 102 |
| TABLEAU 9 Incidences des complications chez le diabétique (UKPDS) | 112 |
| TABLEAU 10 Risque relatif (RR) des facteurs associés à la survenue d'une amputation chez le diabétique | 113 |
| TABLEAU 11 Risque de cardiopathie ischémique chez les sujets claudicants, diabétiques et claudicants + diabétiques par rapport aux témoins, dans l'étude de Framingham. | 113 |

TABLES DES GRAPHIQUES

| Miniatures | Titres | Pages |
|------------|--|-------|
| | Graphique 01 : Quel type de diabète ? | 145 |
| | Graphique 02 : Répartition hommes/femmes | 146 |
| | Graphique 3 : Répartition selon l'âge | 147 |
| | Graphique 4 : Répartition selon l'âge et le sexe | 147 |
| | Graphique 5 : Ancienneté du diabète | 148 |
| | Graphique 6 : Les autres complications du diabète | 150 |
| | Graphique 7 : AntiAgrégant Plaquettaire ? | 151 |
| | Graphique 8 : Quel traitement médical du diabète? | 151 |
| | Graphique 9 : Traitement vasodilatateur? | 152 |
| | Graphique 10 : Données cliniques Les signes de neuropathie | 153 |
| | Graphique 11 : Données cliniques Les signes d'artériopathie | 154 |

| | | |
|--|--|------------|
| | <p>Graphique 12 : Données cliniques Les signes infectieux</p> | <p>155</p> |
| | <p>Graphique 13 : L'équilibre glycémique selon l'HbA1c</p> | <p>156</p> |
| | <p>Graphique 14 : HbA1c par rapport au traitement du diabète</p> | <p>157</p> |
| | <p>Graphique 15 : Fonction rénale au moment de la prise en charge</p> | <p>158</p> |
| | <p>Graphique 16 : Données du doppler vélocimétrique : Aspect des courbes doppler</p> | <p>161</p> |
| | <p>Graphique 17 : L'Index de Pression Systolique par rapport à l'aspect des courbes selon la localisation</p> | <p>163</p> |
| | <p>Graphique 18 : Données de l'AngioIRM : Membre Inférieur Droit</p> | <p>168</p> |
| | <p>Graphique 19 : Données de l'AngioIRM : Membre Inférieur gauche</p> | <p>168</p> |
| | <p>Graphique 20 : Les données de l'angioIRM</p> | <p>169</p> |
| | <p>Graphique 21 : L'Index de Pression systolique selon les données de l'angioIRM</p> | <p>171</p> |

| | | |
|---|---|--------------------------|
|  | Graphique 22 : Fonction rénale dans les 2 mois | 173 |
|  | Graphique 23 : Décision thérapeutique | 174 |
|  | Graphique 24 : Quel geste de revascularisation ? | 175 |
|  | Graphique 25 : Parage de plaie associé ? | 175 |
|  | Graphique 26 : Evolution à 2 mois | 176 |
|  | Graphique 27 : Arbres décisionnels sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'AOMI chez le diabétique | 186 187 |



INTRODUCTION

Le diabète sucré se définit comme une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique pathologique. A long terme, ce sont les complications qui font la gravité de la maladie. Ce sont surtout les complications atteignant le système cardio-vasculaire qui dominent le pronostic chez le diabétique. Il est donc fondamental de diagnostiquer ces complications dès les premiers signes cliniques, biologiques ou paracliniques. Cette thèse aborde le cas particulier de l'artériopathie des membres inférieurs.

Le premier chapitre de cette thèse rappelle la définition du diabète qui constitue un facteur de risque cardio-vasculaire. Nous rappellerons aussi l'association fréquente du diabète à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le deuxième chapitre est consacré aux aspects physiopathologiques de l'angiopathie diabétique.

Le troisième chapitre montre l'intérêt du contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque. Nous aborderons aussi l'intérêt du suivi du sujet diabétique et du diagnostic précoce des complications.

Le quatrième chapitre traite de l'artériopathie des membres inférieurs notamment de ses particularités cliniques et des moyens diagnostiques disponibles. Cette complication est associée à un mauvais pronostic. Malheureusement, le diagnostic est trop souvent tardif et il existe actuellement peu de recommandations pour un dépistage.

Enfin, le cinquième chapitre rapporte les résultats d'une enquête réalisée dans le service de diabétologie de l'hôpital de Bar-Le-Duc sur la prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs.

CHAPITRE I
LE DIABETE : UN FACTEUR DE RISQUE
VASCULAIRE

Le diabète est une pathologie chronique qui entraîne des lésions dégénératives sévères de façon progressive et insidieuse. Il est souvent associé à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire ; de ce fait, les complications cardio-vasculaires et en premier lieu les atteintes coronaires constituent la première cause de mortalité des diabétiques.

I. Le diabète

A. Définition

1. Généralités

Le comité international d'experts constitué dès 1995 à l'initiative de l'**American Diabetes Association (ADA)** a présenté en 1999 une nouvelle classification et de nouveaux critères diagnostiques du diabète sucré [1]. La première partie du rapport provisoire de l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** traitant des mêmes sujets a été publiée en 2000 [2]. Ces nouveaux critères et cette classification sont adoptés par les autorités sanitaires de chaque pays.

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

2. Classification étiologique des diabètes sucrés [Annexe I]

a. Le diabète de type 1

Il correspond à la destruction de la cellule β aboutissant à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

⇒ **Le diabète de type 1 auto-immun** : au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anti-corps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA-2b. Cette forme est fortement associée aux gènes DQA et DQB du système HLA et influencée par les gènes DRB. D'autres affections auto-immunes peuvent être associées comme la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, la maladie d'Addison, le vitiligo ou la maladie de Biermer.

⇒ **Le diabète de type 1 idiopathique** : correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec acidocétose d'origine inconnue ; cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une acidocétose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est plus indispensable.

b. Le diabète de type 2

Il associe une insulino-résistance avec insulino-pénie relative, ses caractéristiques sont les suivantes :

⇒ On sait le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulino-résistance ainsi que l'existence d'une prédisposition familiale probablement d'origine génétique dans le développement du diabète de type 2.

⇒ Le diabète de type 2, comme le diabète de type 1, est associé à un risque élevé de complications macro et micro-vasculaires.

⇒ On connaît aussi l'augmentation du risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge, l'obésité, la sédentarité ; sa survenue plus fréquente chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel et sa fréquente association avec l'hypertension artérielle et une dyslipidémie.

c. Autres types de diabètes spécifiques [Annexe 1]

3. Critères diagnostiques de diabète sucré

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes :

1. Symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicable, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure $>$ ou $=$ 2,00 g/L (11,1 mmol/L).
2. Glycémie à jeun $>$ ou $=$ 1,26 g/L (7,00 mmol/L), à 2 reprises.
3. Glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale $>$ ou $=$ 2,00 g/L (11,1 mmol/L).

Le niveau de 1,26 g/L a été choisi car l'analyse des diverses enquêtes épidémiologiques de population a montré :

- ⇒ Pour des glycémies à jeun au-delà de 1,20 à 1,26 g/L, une même prévalence de diabète que pour des glycémies 2 h après 75 g de glucose per os de 2,00 g/L ou plus [1].
- ⇒ Pour des glycémies à jeun au-delà de 1,10 à 1,30 g/L, une élévation nette de la prévalence de la rétinopathie (Indiens Pima, Egyptiens, population américaine de l'étude NHANES III) [1].
- ⇒ Pour des seuils de glycémie à jeun au-delà de 1,22 à 1,25 g/L, les mêmes sensibilité et spécificité que les glycémies 2 h après 75 g de glucose per os et 2,00 g/L ou plus pour dépister une rétinopathie [3] [4].
- ⇒ Pour des glycémies à jeun de 1,26 g/L ou plus, un même risque coronaire mortel que pour des glycémies 2 h après 75 g de glucose per os de 2,00 g/L ou plus selon une analyse récente des données de l'étude prospective parisienne [5].

B. Epidémiologie

Le diabète de type 2 (non insulino-dépendant), qui représente environ 90 % de l'ensemble des diabètes sucrés, constitue dès à présent un problème majeur de santé publique dans le monde. La prévalence mondiale du diabète chez l'adulte doit en effet passer de 4,0 % en 1995 à 5,4 % en 2025 et le nombre de diabétiques de 135 à 300 millions.

A partir de l'exploitation statistique des bases de données de l'Assurance Maladie, l'épidémiologie du diabète en France a pu être réactualisée. Cette étude a été réalisée durant le 1^{er} trimestre de l'année 1999, sur l'ensemble du territoire métropolitain [6]. En effet, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a lancé, en juin 1999, dans les suites du mouvement engagé par la Déclaration de Saint-Vincent [Annexe 2], un programme pluriannuel de santé publique visant à améliorer la qualité de la prise en charge du diabète de type 2. Ce programme prévoyait préalablement d'évaluer les modalités de prise en charge des malades à partir des prestations remboursées des diabétiques, ce qui a permis par la même occasion d'actualiser les informations disponibles en matière d'épidémiologie du diabète.

En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est aujourd'hui de 3,06 % et il y a environ 2 000 000 de diabétiques. Le vieillissement des populations et la fréquence accrue de l'obésité constituent

les deux principaux facteurs d'explication de la croissance du diabète de type 2.

1. La prévalence du diabète traité

La prévalence du diabète traité par médicaments, dans la seule population protégée du Régime général stricto sensu, est de 2,78 % toutes modalités thérapeutiques et tous âges confondus dont 0,41 % pour les diabétiques traités par insuline seule, 0,12 % pour ceux dont le traitement associe insuline et antidiabétiques oraux (ADO) et 2,26 % pour les diabétiques non insulino-traités. Dans les classes d'âge de 65 à 79 ans, la prévalence du traitement par ADO avoisine ou dépasse le seuil de 10 %.

[Annexe 3].

En appliquant les chiffres de la prévalence par classe d'âge à la structure d'âge de la population générale, nous obtenons sur l'ensemble du territoire de France métropolitaine, pour la population générale (tous régimes d'Assurance maladie confondus), des taux de prévalence de 3,06 % (n = 1 788 500) pour le diabète traité, toutes modalités thérapeutiques et tous âges confondus, dont 0,44 % (n = 259 500) pour le diabète traité par insuline seule, 0,13 % (n = 76 100) pour le diabète traité par insuline associé aux ADO et 2,48 % (n = 1 452 900) pour le diabète exclusivement traité par ADO. Le taux de prévalence, toutes modalités thérapeutiques confondues, peut être estimé à 3,44 % dans la classe d'âge des 35-65 ans, à 0,95 % chez les moins de 20 ans et à 0,69 % chez les moins de 15 ans.

| | Insuline seule | Insuline + ADO | ADO seuls | Total |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------|-------|
| Ain | 0,33 | 0,07 | 1,71 | 2,11 |
| Aisne | 0,48 | 0,19 | 2,79 | 3,46 |
| Allier | 0,51 | 0,07 | 2,73 | 3,31 |
| Alpes-de-Haute-Provence | 0,39 | 0,18 | 2,60 | 3,17 |
| Hautes-Alpes | 0,39 | 0,09 | 1,85 | 2,33 |
| Alpes-Maritimes | 0,34 | 0,15 | 2,93 | 3,42 |
| Ardèche | 0,43 | 0,12 | 2,38 | 2,93 |
| Ardennes | 0,58 | 0,11 | 2,49 | 3,18 |
| Ariège | 0,66 | 0,18 | 2,70 | 3,54 |
| Aube | 0,52 | 0,13 | 2,59 | 3,24 |
| Aude | 0,55 | 0,24 | 2,90 | 3,69 |
| Aveyron | 0,42 | 0,12 | 2,25 | 2,79 |
| Calvados | 0,36 | 0,09 | 1,91 | 2,36 |
| Cantal | 0,36 | 0,13 | 2,19 | 2,68 |
| Charente | 0,51 | 0,09 | 2,18 | 2,78 |
| Charente-Maritime | 0,34 | 0,13 | 2,37 | 2,84 |
| Cher | 0,47 | 0,08 | 2,61 | 3,16 |
| Corrèze | 0,46 | 0,14 | 2,35 | 2,95 |
| Corse du Sud | 0,60 | 0,19 | 3,28 | 4,07 |
| Haute-Corse | 0,70 | 0,22 | 3,33 | 4,25 |
| Côte-d'Or | 0,39 | 0,11 | 2,24 | 2,74 |
| Creuse | 0,39 | 0,19 | 3,05 | 3,63 |
| Dordogne | 0,54 | 0,14 | 2,63 | 3,31 |
| Doubs | 0,40 | 0,11 | 2,29 | 2,80 |
| Drôme | 0,46 | 0,13 | 2,26 | 2,85 |
| Eure | 0,40 | 0,13 | 2,08 | 2,61 |
| Eure-et-Loir | 0,34 | 0,08 | 2,26 | 2,68 |
| Finistère | 0,38 | 0,08 | 1,37 | 1,83 |
| Gard | 0,36 | 0,15 | 2,69 | 3,20 |
| Haute-Garonne | 0,47 | 0,12 | 1,96 | 2,55 |
| Gers | 0,46 | 0,18 | 2,22 | 2,86 |
| Gironde | 0,35 | 0,09 | 2,20 | 2,64 |
| Hérault | 0,30 | 0,14 | 2,34 | 2,78 |
| Ille-et-Vilaine | 0,28 | 0,06 | 1,13 | 1,47 |
| Indre | 0,39 | 0,13 | 2,62 | 3,14 |
| Indre-et-Loire | 0,36 | 0,10 | 2,14 | 2,60 |
| Isère | 0,48 | 0,16 | 2,33 | 2,97 |
| Jura | 0,39 | 0,11 | 1,98 | 2,48 |
| Landes | 0,44 | 0,13 | 2,37 | 2,94 |
| Loir-et-Cher | 0,45 | 0,08 | 2,58 | 3,11 |
| Loire | 0,59 | 0,11 | 2,38 | 3,08 |
| Haute-Loire | 0,37 | 0,10 | 2,04 | 2,51 |
| Loire-Atlantique | 0,37 | 0,08 | 1,55 | 2,00 |
| Loiret | 0,34 | 0,10 | 2,38 | 2,82 |
| Lot | 0,58 | 0,16 | 2,65 | 3,39 |
| Lot-et-Garonne | 0,43 | 0,15 | 2,72 | 3,30 |

Tableau 1-Taux de prévalence, pour 100 personnes protégées, par département, du diabète traité par médicaments dans la population protégées du Régime général stricto sensu

| | Insuline seule | Insuline + ADO | ADO seuls | Total |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------|-------|
| Lozère | 0,52 | 0,04 | 2,10 | 2,66 |
| Maine-et-Loire | 0,32 | 0,10 | 1,56 | 1,98 |
| Manche | 0,30 | 0,05 | 1,47 | 1,82 |
| Marne | 0,49 | 0,17 | 2,39 | 3,05 |
| Haute-Marne | 0,46 | 0,13 | 2,69 | 3,28 |
| Mayenne | 0,24 | 0,05 | 1,26 | 1,55 |
| Meurthe-et-Moselle | 0,61 | 0,16 | 2,67 | 3,44 |
| Meuse | 0,63 | 0,12 | 2,28 | 3,03 |
| Morbihan | 0,25 | 0,11 | 1,55 | 1,91 |
| Moselle | 0,43 | 0,13 | 2,41 | 2,97 |
| Nièvre | 0,38 | 0,09 | 3,51 | 3,98 |
| Nord | 0,38 | 0,13 | 2,32 | 2,83 |
| Oise | 0,35 | 0,15 | 2,44 | 2,94 |
| Orne | 0,46 | 0,11 | 2,15 | 2,72 |
| Pas-de-Calais | 0,36 | 0,15 | 2,07 | 2,58 |
| Puy-de-Dôme | 0,43 | 0,07 | 2,17 | 2,67 |
| Pyrénées-Atlantiques | 0,49 | 0,15 | 2,66 | 3,30 |
| Hauts-Pyrénées | 0,63 | 0,22 | 2,39 | 3,24 |
| Pyrénées-Orientales | 0,61 | 0,12 | 3,51 | 4,24 |
| Bas-Rhin | 0,42 | 0,18 | 2,61 | 3,21 |
| Haut-Rhin | 0,33 | 0,21 | 2,55 | 3,09 |
| Rhône | 0,35 | 0,09 | 1,74 | 2,18 |
| Haute-Saône | 0,40 | 0,17 | 2,49 | 3,06 |
| Saône-et-Loire | 0,43 | 0,13 | 2,77 | 3,33 |
| Sarthe | 0,41 | 0,16 | 2,08 | 2,65 |
| Savoie | 0,41 | 0,10 | 1,86 | 2,37 |
| Haute-Savoie | 0,37 | 0,12 | 1,56 | 2,05 |
| Paris | 0,55 | 0,10 | 2,50 | 3,15 |
| Seine-Maritime | 0,39 | 0,13 | 2,33 | 2,85 |
| Seine-et-Marne | 0,30 | 0,07 | 1,53 | 1,90 |
| Yvelines | 0,36 | 0,09 | 1,95 | 2,40 |
| Deux-Sèvres | 0,49 | 0,06 | 1,96 | 2,51 |
| Somme | 0,35 | 0,20 | 2,43 | 2,98 |
| Tarn | 0,58 | 0,10 | 2,04 | 2,72 |
| Tarn-et-Garonne | 0,53 | 0,19 | 2,37 | 3,09 |
| Var | 0,40 | 0,14 | 2,95 | 3,49 |
| Vaucluse | 0,47 | 0,13 | 2,60 | 3,20 |
| Vendée | 0,25 | 0,04 | 1,55 | 1,84 |
| Vienne | 0,38 | 0,08 | 2,32 | 2,78 |
| Haute-Vienne | 0,34 | 0,15 | 2,27 | 2,76 |
| Vosges | 0,37 | 0,11 | 2,53 | 3,01 |
| Yonne | 0,52 | 0,10 | 2,91 | 3,53 |
| Territoire de Belfort | 0,33 | 0,12 | 2,15 | 2,60 |
| Essonne | 0,37 | 0,11 | 2,02 | 2,50 |
| Hauts-de-Seine | 0,40 | 0,09 | 2,03 | 2,52 |
| Seine-Saint-Denis | 0,46 | 0,14 | 2,95 | 3,55 |
| Val-de-Marne | 0,45 | 0,08 | 2,20 | 2,73 |
| Val-Oise | 0,37 | 0,08 | 2,19 | 2,64 |

Tableau 1-Taux de prévalence, pour 100 personnes protégées, par département, du diabète traité par médicaments dans la population protégées du Régime général stricto sensu

2. Les caractéristiques d'âge et de sexe des diabétiques

L'âge moyen des sujets pour lesquels au moins un antidiabétique a été prescrit est de 63,1 ans. Les patients non insulino-traités sont plus âgés (64,3 ans en moyenne avec une médiane à 65 ans) que les diabétiques traités par insuline seule (56,3 ans avec une médiane à 60 ans). La moyenne d'âge des malades dont le traitement associe l'insuline aux ADO est légèrement inférieure à celle des diabétiques exclusivement traités par AD (63,3 ans avec une médiane à 65 ans).

Dans la population des malades exclusivement traités par insuline, le sex-ratio est proche de 1. Toutes modalités thérapeutiques confondues, il s'établit à 1,04. La moyenne d'âge des hommes diabétiques, toutes modalités thérapeutiques confondues, est plus basse (61,7 ans) que celle des femmes (64,6 ans). La *Figure 1* précise la distribution des âges selon le sexe.

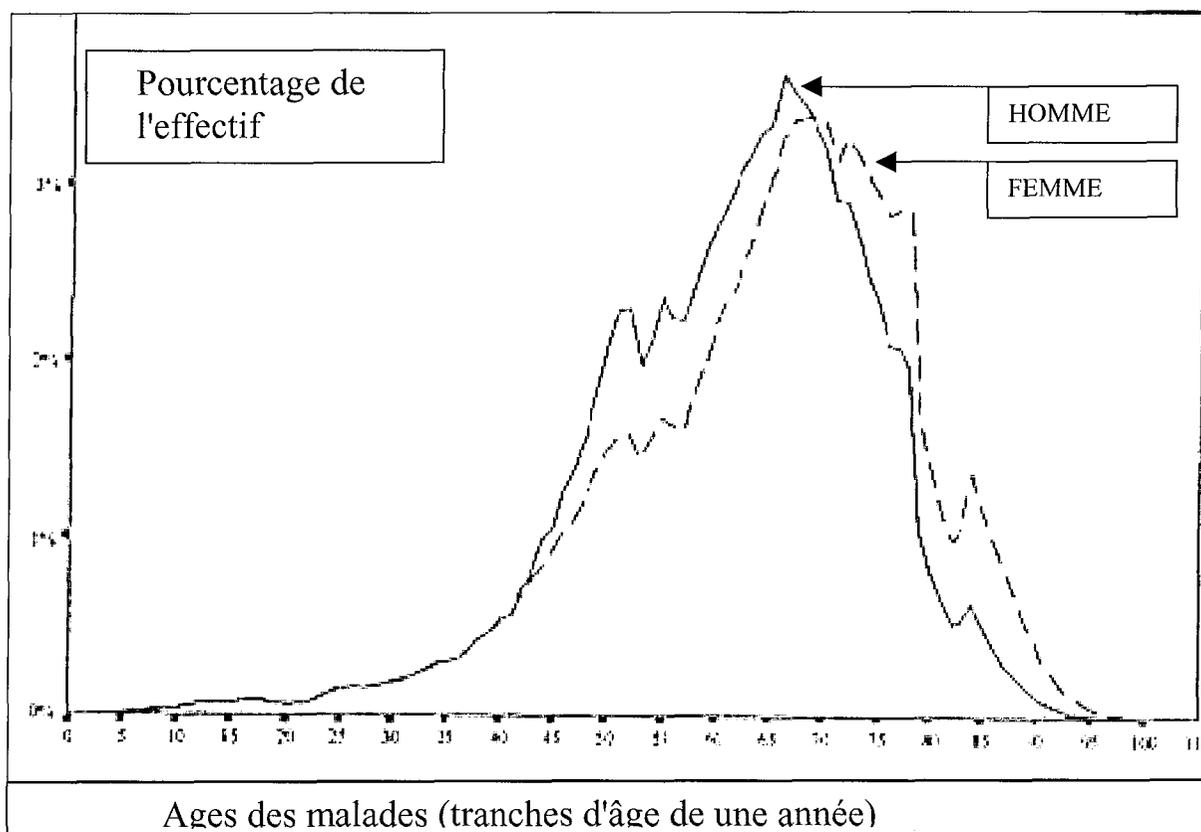


FIGURE 1 - Répartition des effectifs des malades (en %) en fonction de l'âge selon le sexe, toutes modalités thérapeutiques confondues.

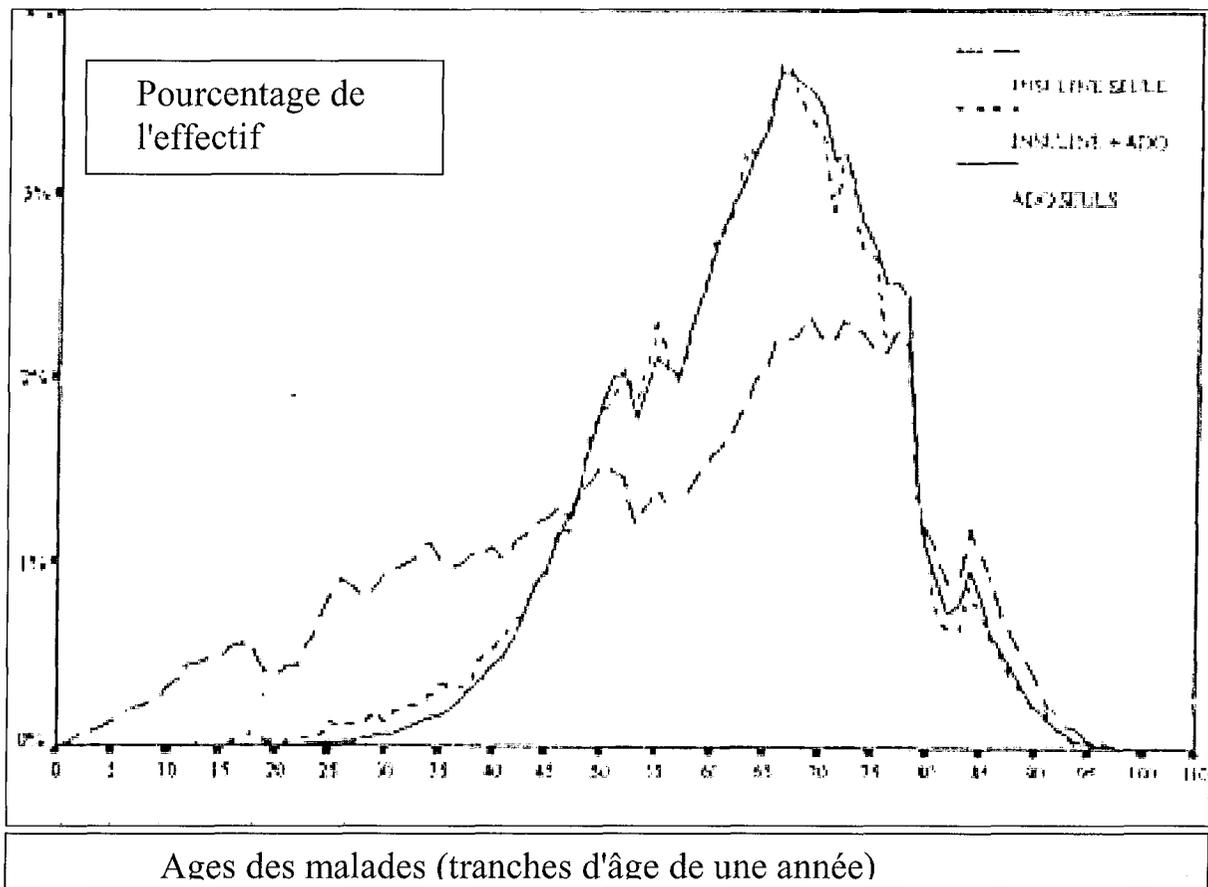


FIGURE 2-Répartition des effectifs des malades (en %) en fonction de l'âge pour les trois populations de diabétiques.

L'analyse des caractéristiques d'âge et de sexe par région fait apparaître des différences selon la localisation géographique. Les régions où, en moyenne, les diabétiques sont les plus jeunes, toutes modalités thérapeutiques confondues, sont celles du Nord et de l'Ouest de la France : Bretagne (62,3), Basse-Normandie (62,5), Nord-Pas-de-Calais (61,0), Picardie (62,5) et Ile-de-France (61,9). Celles où les malades sont les plus âgés sont les régions méridionales: Provence-Alpes-Côte-d'Azur (64,6), Midi-Pyrénées (64,6) et Aquitaine (64,8). Les seules régions, hormis la Corse, où il existe une prédominance féminine sont les régions du Nord et de l'Est de la France: la Champagne-Ardenne (IV F = 0,89), la Franche-Comté (H/F = 0,94), la Lorraine (H/F = 0,93), l'Alsace (H/F = 0,98), le Nord-Pas-de-Calais (H/F = 0,89) et la Picardie (H/F = 0,98).

C. Complications organiques

1. Complications microvasculaires

Ce sont les atteintes des vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 30µm, rencontrées notamment au cours de la rétinopathie et de la néphropathie diabétique.

Elles se localisent aux vaisseaux du pôle postérieur de la rétine et aux vaisseaux glomérulaires du rein. Celles-ci sont de trois types :

- Oedème des cellules endothéliales qui apparaissent tuméfiées avec un cytoplasme rempli de vacuoles, témoins de l'hyperactivité métabolique
- Un épaissement considérable de la membrane basale (épaisseur multipliée par 10-15)
- Une raréfaction voire une disparition des péricytes.

2. Complications macrovasculaires

La macro-angiopathie diabétique touchent aussi bien les artères des membres inférieurs que les artères coronaires et celles destinées à la vascularisation cérébrale.

Elle est souvent considérée comme une forme accélérée et aggravée de l'athérosclérose. Cependant, divers arguments semblent suggérer que cette vision est incomplète : les études anatomiques (séries d'autopsies) n'ont pas démontré que la charge athéroscléreuse proprement dite est plus lourde dans les artères diabétiques que dans les artères non diabétiques [7] et la macro-angiopathie diabétique touche de façon égalitaire l'homme et la femme [8].

La sévérité particulière de cette macro-angiopathie viendrait du fait qu'une artériosclérose oblitérante extensive s'ajoute à l'athérosclérose pour en favoriser les conséquences ischémiques.

Le principal élément responsable des lésions artérielles est l'hyperglycémie chronique [9]. Certains auteurs ont évoqué le rôle de l'hyperinsulinémie [10] mais cette hypothèse est remise en cause actuellement.

3. Complications neurologiques

Les lésions anatomo-pathologiques consistent en une dégénérescence axonale de type wallérienne associée à une démyélinisation segmentaire.

Ici encore, le rôle direct de l'hyperglycémie est parfaitement établi [103].

Il existe actuellement deux théories physiopathologiques :

- Une théorie ischémique (cf microangiopathie) : l'atteinte microangiopathique des vasa nervorum qui est responsable de l'ischémie nerveuse, occasionnant surtout des symptomatologies neurologiques aiguës (notamment des paralysies oculomotrices)
- Une théorie métabolique : l'hyperglycémie entraîne une diminution de la captation du myoinositol par la cellule nerveuse et une augmentation de la concentration de sorbitol. Ceci a deux conséquences : d'une part, des lésions histo-pathologiques ; d'autre part, des altérations fonctionnelles de la conduction nerveuse.

II. Les autres facteurs de risque vasculaires

A.HTA

1. Données épidémiologiques

La relation épidémiologique entre mortalité cardio-vasculaire et pression artérielle est continue et linéaire, aussi bien chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Mais la pente de la relation est plus forte chez les diabétiques, ce qui indique un risque attribuable plus fort [11]. De ces données épidémiologiques, on pouvait proposer qu'un abaissement d'un niveau identique de la pression artérielle éviterait 3 fois plus d'événements (ou de mort) d'origine cardio-vasculaire chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

2. Relation entre HTA et diabète

La prévalence de l'HTA chez les diabétiques de type 1 est de 15% . L'hypertension est, dans la plupart des cas, secondaire à la néphropathie [12]. En conséquence, découvrir une pression artérielle élevée chez un diabétique de type 1 doit amener à rechercher une néphropathie [13][14].

Dans le diabète de type 2, la prévalence de l'HTA est plus élevée, de l'ordre de 40%. Il s'agit surtout de cas d'HTA essentielle et plus rarement d'HTA secondaire à une néphropathie (seulement 7% de diabétiques de type 2 protéinuriques). La découverte d'une micro albuminurie (ou d'une protéinurie) chez un hypertendu essentiel indique la sévérité de l'hypertension et son retentissement sur le rein.

B. Dyslipidémie

Nous allons d'abord revoir les principaux éléments du métabolisme des lipides, puis les différentes anomalies lipidiques liées au diabète.

1. Rappel sur le métabolisme des lipides [127]

La [figure 3](#) rappelle les principales phases du métabolisme des lipides :

- Les graisses alimentaires ingérées sont absorbées dans l'intestin et forment des chylomicrons qui sont ensuite captés par le foie
- Les HDL proviennent du métabolisme des chylomicrons
- Le foie synthétise des VLDL à partir des triglycérides et du cholestérol
- Les VLDL sont captés par les tissus périphériques notamment par le tissu adipeux pour libérer des triglycérides. Après transformation, ils donnent naissance aux LDL.

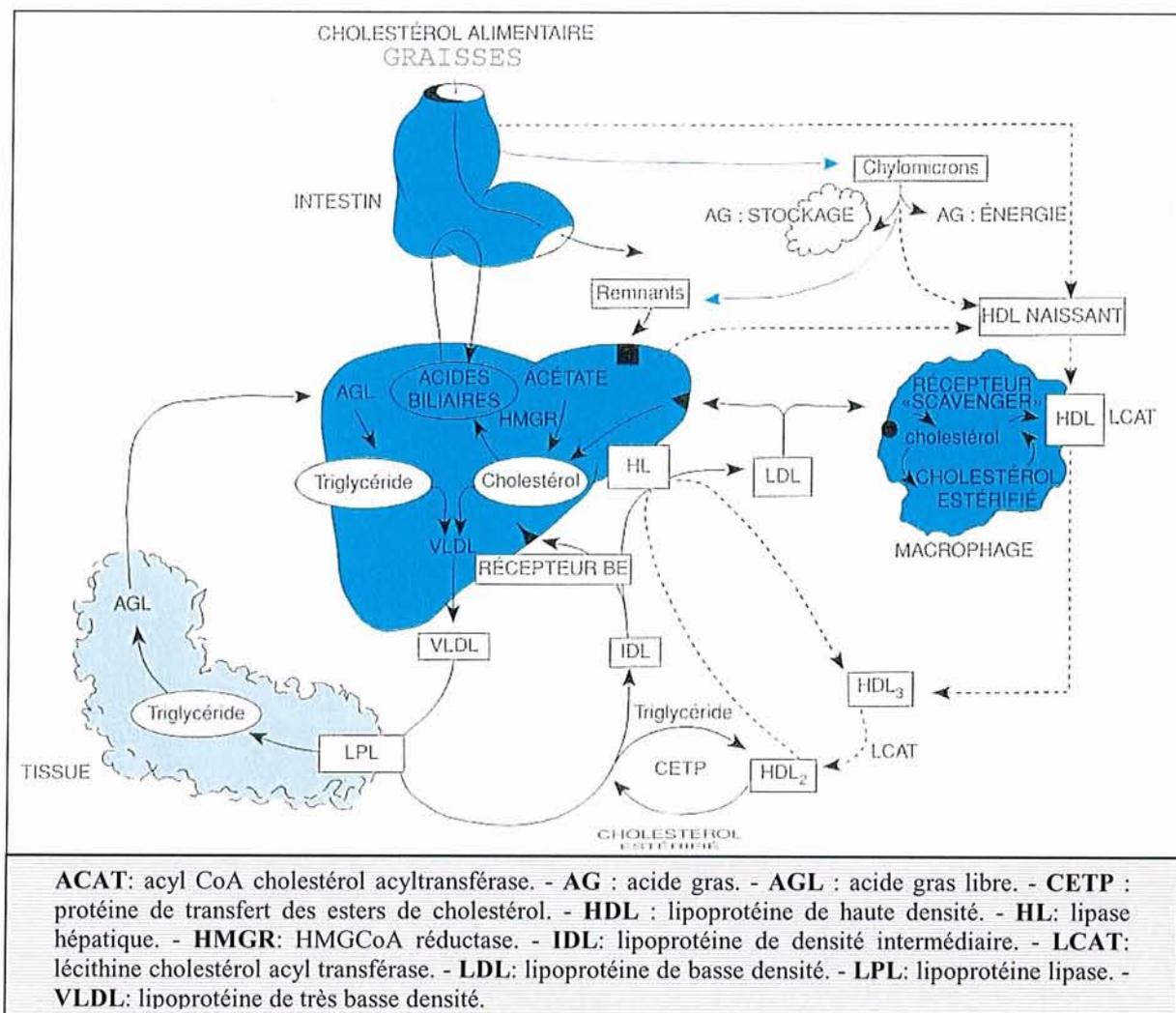


FIGURE 3-Rappels sur le métabolisme des lipides(d'après Diabète et maladies métaboliques, éditions Masson 1995)

La figure 4 présente l'action de l'insuline sur le métabolisme des triglycérides :

- L'insuline agit aux différents niveaux de la lipogénèse :elle favorise la captation adipocytaire des acides gras résultant de l'hydrolyse des triglycérides circulants(sous l'action de la lipoprotéine-lipase) et favorise la synthèse de novo d'acides gras
- Les conséquences de la carence en insuline sont une élévation du taux de triglycérides et d'acides gras libres plasmatiques.

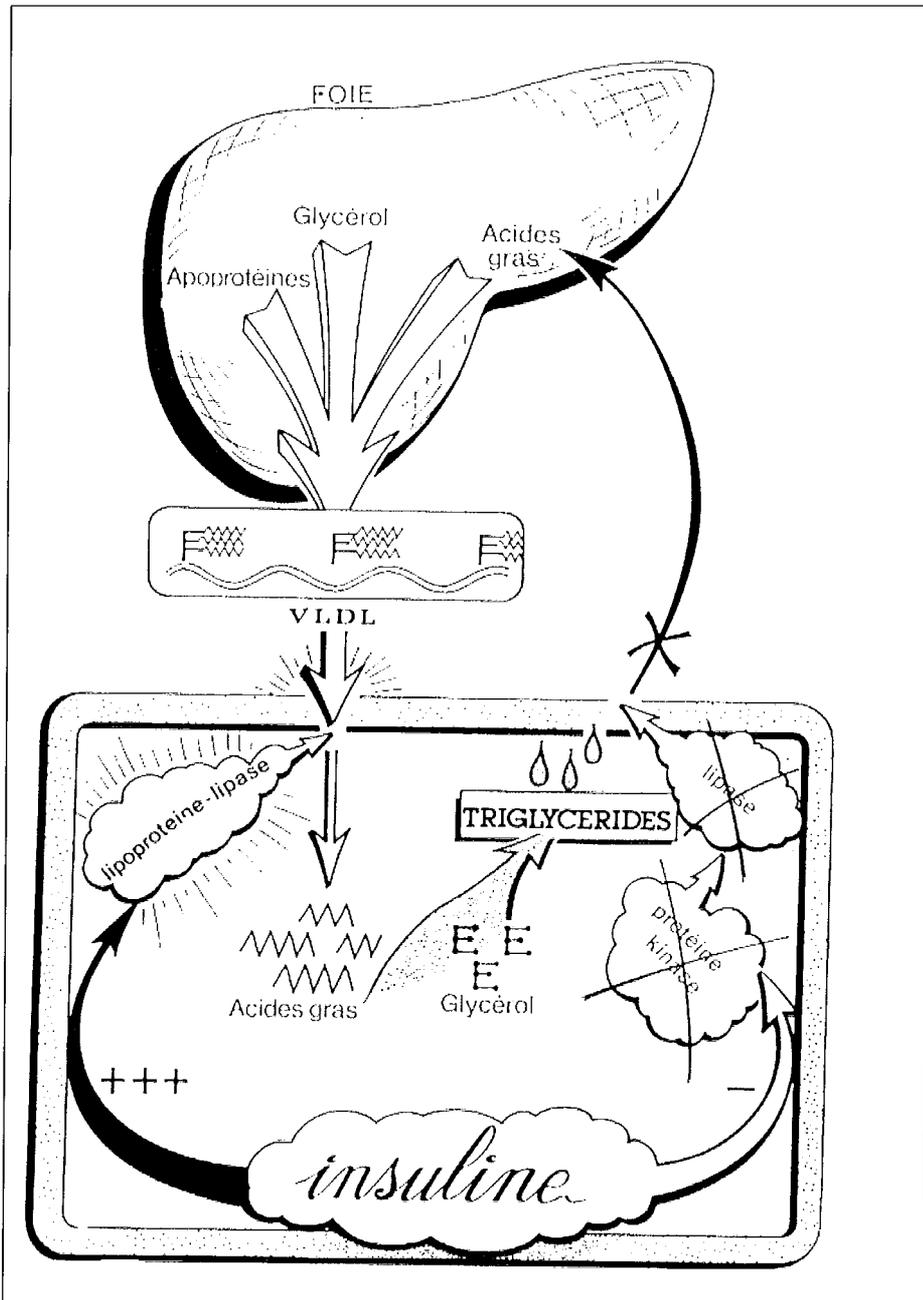


FIGURE 4-Action de l'insuline sur le métabolisme de triglycérides (d'après *Diabète et maladies métaboliques*, éditions Masson 1995)

2. Dans le diabète de type 2

On observe des anomalies quantitatives et qualitatives des lipides chez les patients diabétiques [16][17].

La prévalence de la dyslipidémie est élevée dans le diabète de type 2 [18][19]. Les données de l'étude UKPDS ont prouvé que l'effet du diabète sur les lipoprotéines plasmatiques est davantage prononcé chez les femmes

que chez les hommes [20], ce qui explique en partie pourquoi le risque cardiovasculaire est proportionnellement plus haut chez les patients diabétiques féminins.

Les principales anomalies quantitatives des lipides dans le diabète de type 2 sont l'hypertriglyceridémie et un niveau bas de HDL-cholestérol.

Les anomalies qualitatives concernent toutes les lipoprotéines. L'hyperglycémie et l'insulino-résistance jouent probablement des rôles importants dans la physiopathologie de la dyslipidémie du diabétique. Les anomalies quantitatives et qualitatives des lipides observées dans le diabète sont susceptibles de favoriser l'athérogénèse. Les modifications principales sont notées dans le Tableau 2.

| Lipoprotéines | Concentration plasmatique | Modifications métaboliques | Anomalies qualitatives |
|---------------|---------------------------|-------------------------------|--|
| VLDL | ↗ | ↗ Production ↘ Catabolisme | <ul style="list-style-type: none"> • Taille ↗ • Contenu ↗ en TG et Cholestérol • Glycation des apolipoprotéines |
| LDL | Normale ou ↗ | Diminution de l'élimination | <ul style="list-style-type: none"> • Taille ↘ ; Densité ↗ • Contenu ↗ en TG • Glycation de l'apoB • Oxydation |
| HDL | ↘ | Diminution du catabolisme | <ul style="list-style-type: none"> • Rapport HDL₂/HDL₃ ↘ • Contenu ↗ en TG • Glycation de l'apoA1 |

Tableau 2-Anomalies qualitatives et quantitatives dans le diabète de type 2

a. Lipoprotéines riches en triglycérides

Ce taux est fréquemment augmenté, principalement par une augmentation de VLDL et d'IDL. L'hypertriglyceridémie diabétique est surtout due à une surproduction des VLDL qui est attribuée au plus grand flux de glucose et d'acides gras libres dans le foie et également à la

résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion de VLDL. De plus, l'hyperglycémie réduit la clairance des VLDL. Ce défaut dans le catabolisme de VLDL reflète l'activité lipolytique réduite de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux. On note une modification des propriétés métaboliques des VLDL avec une plus grande accumulation des lipides dans les macrophages, ce qui contribue à la formation des cellules spumeuses.

Des anomalies qualitatives des VLDL ont été également décrites: augmentation relative de l'apo E, glycation des apo C et E, ce qui empêche la fixation au récepteur de l' apo B/E et perturbe ainsi son catabolisme.

b. Lipoprotéines LDL

Le taux de LDL-cholestérol est normal ou légèrement augmenté. Une diminution de l'élimination des LDL est observée ainsi qu' une diminution de leur affinité pour le récepteur de l'apoB/E. Ceci a été attribué à l'insulino-résistance. D' importantes anomalies qualitatives des LDL ont été décrites chez les patients diabétiques de type 2. Des petites particules LDL de haute-densité (connues sous le nom de sous-classe B) sont plus répandues. Leur présence semble être principalement liée à l'hypertriglycémie.

Cependant, on a montré que leur présence est indépendamment associé à l' augmentation de l'HbA1c [21]. Les individus présentant un taux élevé de ce sous-groupe B ont un plus grand risque de développer une pathologie coronaire [22].

c. Lipoprotéine HDL

Le diabète de type 2 est associé à une diminution du taux de HDL-cholestérol en relation avec une baisse de la sous-fraction HDL2 [23]. Le taux bas de HDL2 est corrélé avec l'hypertriglycémie et l'obésité.

L'insulino-résistance est susceptible d'avoir une influence importante sur la concentration de HDL. Cette baisse est principalement due au catabolisme accru des HDL avec une augmentation de l'activité de la lipase hépatique. La diminution de l'élimination des VLDL et l'activité inférieure de la lipoprotéine-lipase sont susceptibles également de diminuer la transformation de HDL3 en HDL2. En outre, le transfert du cholestérol est altéré par l'inhibition de la production des esters de cholestérol par la LCAT. Les particules de HDL des patients diabétiques de type 2 montrent plusieurs anomalies qualitatives notamment un enrichissement en triglycérides.

d. Les protéines de transport des lipides

Quelques anomalies de composition des lipoprotéines observées dans le diabète de type 2, telles que le contenu accru de cholestérol dans les VLDL et le contenu plus élevé de triglycéride dans les LDL et HDL, suggèrent un plus grand transfert des triglycérides et des esters de cholestérol entre les lipoprotéines. On a montré une diminution ou une augmentation de CETP, qui est une des protéines principales de transfert de lipide responsables du transfert des triglycérides et des esters de cholestérol entre les lipoprotéines.

e. Anomalies postprandiales des lipides

L'intérêt pour les études postprandiales existe depuis que Zilvermit a présumé que le développement de l'athérosclérose pourrait être un phénomène postprandial [24]. Dans le diabète, on a observé une augmentation des taux de triglycérides et de lipoprotéines riches en triglycérides après une charge orale lipidique. Les anomalies lipidiques postprandiales surviennent tôt dans le développement du diabète puisqu'elles peuvent déjà être notées dans les sujets insulino-résistants non-diabétiques. Une corrélation entre le niveau d'insulino-résistance et les concentrations postprandiales en triglycérides a été retrouvé par Jeppesen et al., ce qui suggère que l'insulino-résistance joue un rôle principal dans ces anomalies [25]. Ces anomalies jouent très probablement un rôle dans l'athérogénèse chez le diabétique.

3. Dans le diabète de type 1

De nombreuses anomalies quantitatives des lipides liées à la carence d'insuline ont été notées dans le diabète de type 1 non traité ou insuffisamment traité. Dans ces situations, on observe une nette augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) du fait de l'activité réduite de la lipoprotéine-lipase, de l'augmentation du LDL-cholestérol due au catabolisme réduit de LDL et de la diminution du HDL-cholestérol .

Dans le diabète de type 1 bien ou moyennement équilibré, les concentrations de VLDL et de LDL sont normales ou même inférieures à la normale, tandis que le HDL-cholestérol est fréquemment augmenté [26]. L'élévation en HDL-cholestérol est principalement attribuable à une augmentation des particules de HDL2 [12], ce qui pourrait être lié à l'hyperactivation de la lipoprotéine-lipase résultant de l'hyperinsulinémie périphérique chez des patients traités par insuline sous-cutanée. La

néphropathie, chez ces patients, est également associée à d'autres anomalies quantitatives des lipides, telles que cholestérol total, triglycérides, VLDL, LDL-cholestérol élevés et HDL-cholestérol diminués. L'absence d'anomalie manifeste des taux de lipoprotéines chez des patients présentant un bon contrôle glycémique n'exclut pas la possibilité d'anomalies qualitatives, qui peuvent être athérogènes. On observe un enrichissement des VLDL en esters de cholestérol dans le diabète de type 1.

Les particules de LDL sont riches en triglycérides, et la proportion de petites LDL denses est également augmentée. Ces anomalies de composition sont plus évidentes chez les patients mal équilibrés. Par ailleurs, un enrichissement des HDL en triglycérides a été noté chez ces patients.

C. Tabac

Chez les sujets diabétiques, la fréquence du tabagisme tend malheureusement à égaler celle de la population générale : 26% de fumeurs, 26% d'ex-fumeurs et 48% de non fumeurs. Fumer est un facteur de risque majeur chez le diabétique, conduisant à une augmentation de la micro et de la macroangiopathie.

L'association tabac-diabète augmente le développement des complications macrovasculaires. L'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), l'étude prospective finlandaise, l'étude prospective parisienne et d'autres travaux montrent que le tabagisme est un facteur de risque significatif de mortalité par maladie coronaire chez le diabétique de type 2. Les sujets souffrant d'hypertension ou de diabète présentent déjà une augmentation de la viscosité sanguine, comparés aux patients non hypertendus non diabétiques, par une augmentation de la concentration plasmatique du fibrinogène. Le tabac seul multiplie par 3 la viscosité sanguine : il augmente le fibrinogène, élève l'hématocrite, et, à cause de son action inflammatoire sur le tissu pulmonaire, favorise l'hyperleucocytose. Ces trois facteurs contribuent, en s'additionnant les uns aux autres, à des modifications hémorhéologiques et favorisent donc l'athérothrombose [Tableau 3].

Un des médiateurs centraux des phénomènes vasculaires liés au diabète est l'interleukine-6 (IL-6), synthétisée par les hépatocytes, qui déclenche la synthèse des protéines de l'inflammation aiguë, d'où augmentation de la viscosité sanguine et accélération de la formation de thrombi [29][30].

Plusieurs études prospectives de cohorte suggèrent que le tabagisme est associé au développement du diabète. Le tabagisme chez les hommes d'âge moyen ou âgés multiplierait le risque de développer un diabète par 1,94 [31]. Le tabagisme semble également être associé à une distribution androïde des graisses connue pour être un marqueur de l'insulino-résistance et pour augmenter la glycémie.

| Mécanisme de l'athérogénèse | |
|--|--|
| ↑ Carboxyhémoglobine ↑ Monoxyde de carbone ↑ Cholestérol ↑ Triglycérides ↑ VLDL ↑ Albuminurie ↑ Hypertension | ↓ HDL ↓ Prostacyclines |
| Diminution du Flux Sanguin | |
| ↑ Vasospasme ↑ Hypercoagulabilité ↑ Viscosité | ↓ Déformabilité érythrocytaire |
| Mécanisme de la thrombogénèse | |
| ↑ Formation de thrombus ↑ Agrégation plaquettaire ↑ Fibrinogène | ↓ Plasminogène ↓ Activateur du plasminogène |

Tableau 3: Mécanismes des complications vasculaires dues au tabac

D. Autres facteurs de risque

1. Lipoprotéine(a)

Bien que quelques études aient rapporté un taux augmenté de Lp(a) parmi des patients diabétiques de type 2, la plupart des grandes études ont constaté que les taux et les isoformes de Lp(a) ne sont pas différents en cas de diabète [35]. Cependant, l'augmentation de la Lp(a) s'est avérée être un facteur de risque indépendant pour la maladie cardiovasculaire athérosclérotique.

La concentration de Lp(a) n'est pas augmentée chez les patients diabétiques de type 1 sans néphropathie. Cependant, des taux accrus de Lp(a) ont été rapportés chez des patients avec micro et macroprotéinurie.

2. Homocystéine

L'hyperhomocystéinémie est souvent considérée comme un facteur de risque indépendant d'athéromatose [36]. Plusieurs études ont mis en évidence une relation positive entre hyperhomocystéinémie et pathologie artérielle chronique. Dans la Framingham Heart Study [37] une corrélation positive est observée entre des taux excessifs d'homocystéine et le développement de sténose carotidienne au sein d'une cohorte de plus de 1000 patients âgés, après élimination du rôle confondant des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Les mécanismes par lesquels l'hyperhomocystéinémie entraîne la genèse de lésions vasculaires sont multifactoriels : dysfonction endothéliale avec activation plaquettaire et formation de thrombus, oxydation des LDL, effet mitogène avec prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, activité pro-coagulante.

Une hyperhomocystéinémie même modérée est fréquemment observée chez les sujets diabétiques de type 1 ou de type 2. Elle est surtout (mais non exclusivement) décrite lorsqu'il existe une néphropathie dès le stade de la micro-albuminurie ou clinique, et/ou lorsque les taux plasmatiques de folates sont abaissés.

Chez les malades diabétiques, l'association d'une hyperhomocystéinémie (mesurée à jeûn ou après surcharge en méthionine) et d'une pathologie macro-angiopathique a été retrouvée par plusieurs auteurs. C'est particulièrement le cas dans l'étude de Hofman et coll.[38] qui retrouve chez des diabétiques de type 1 une prévalence de 57% de macro-angiopathie en cas d'hyperhomocystéinémie et de 33% si l'homocystéinémie est normale. Chez 85 diabétiques de type 2, les fréquences de macro-angiopathie étaient respectivement de 55 et de 19% chez les sujets avec hyper- et normo-cystéinémie.

3. Protéine c-réactive (PCR)

La moitié des événements coronariens et des AVC surviennent chez des sujets avec des niveaux de cholestérol non élevés. Pour mieux identifier les sujets à haut risque, l'intérêt des cliniciens s'est porté ces dernières années sur les marqueurs de l'inflammation, en particulier sur la protéine c-

réactive qui apparaît comme un puissant facteur prédictif d'événements cardio-vasculaires futurs chez les hommes et les femmes en bonne santé apparente ainsi qu'un marqueur pronostique de l'ischémie coronarienne aigüe.

Dans un article récent [39], P.M Ridker et al. estiment que la protéine c-réactive est un prédicteur plus puissant que le LDL-cholestérol.

L'inflammation est actuellement reconnue comme un processus critique dans l'athéromatose. Les études récentes montrent l'implication de la protéine c-réactive en tant que médiateur direct de progression des lésions vasculaires et d'instabilité de la plaque d'athérome ; elle active le complément et l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, diminue la production de NO et peut moduler l'oxydation des particules de LDL. A l'inverse d'autres marqueurs de l'inflammation, ses taux restent stables sur de longues périodes, ne subissent pas de variations diurnes et son dosage ultra-sensible est peu coûteux.

Le risque vasculaire global chez un individu, en particulier un diabétique de type 2, est fonction de l'accumulation de plusieurs facteurs de risque (sexe masculin, HTA tabagisme, cholestérol). Ce risque est quantifiable, au moins pour une période de temps déterminé, avec des équations établies à partir d'études d'observation prospective [15].

III. Morbi-mortalité

En 1999, dernière année disponible de la statistique nationale des causes de décès en France, on dénombrait 9 779 décès par diabète en cause initiale du décès. En intégrant les décès où le diabète est indiqué en cause associée, le chiffre des décès liés au diabète atteint 26 732, soit une multiplication par trois des effectifs et des taux. La mortalité par diabète des hommes est 1,3 fois plus élevée que celle des femmes. La catégorie des "ouvriers-employés" est la plus touchée et la surmortalité de ce groupe s'est accrue dans le temps.

A. Données concernant la néphropathie diabétique

Le diabète est devenu la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) aux Etats-Unis et en Europe; ceci est dû aux faits que :

- Le diabète, en particulier de type 2, augmente considérablement en prévalence

- Les patients diabétiques vivent maintenant plus longtemps

Aux Etats-Unis, la néphropathie diabétique représente environ 40% de nouveaux cas d'IRCT, et en 1997, le coût pour le traitement de ces patients était supérieur à 15,6 milliards de dollars[81]. Environ 20-30% de patients présentant un diabète de type 1 ou de type 2 développent une néphropathie. Cependant, en raison de la prévalence beaucoup plus grande du diabète du type 2, la moitié des patients diabétiques entrant actuellement en dialyse ont un diabète de type 2. Il y a des variations considérables en fonction de l'origine ethnique ; les Américains indigènes, les hispaniques (particulièrement les Mexicains), et les Afro-Américains ayant des risques beaucoup plus élevés de développer une IRCT que les blancs non-Hispaniques diabétiques de type 2.

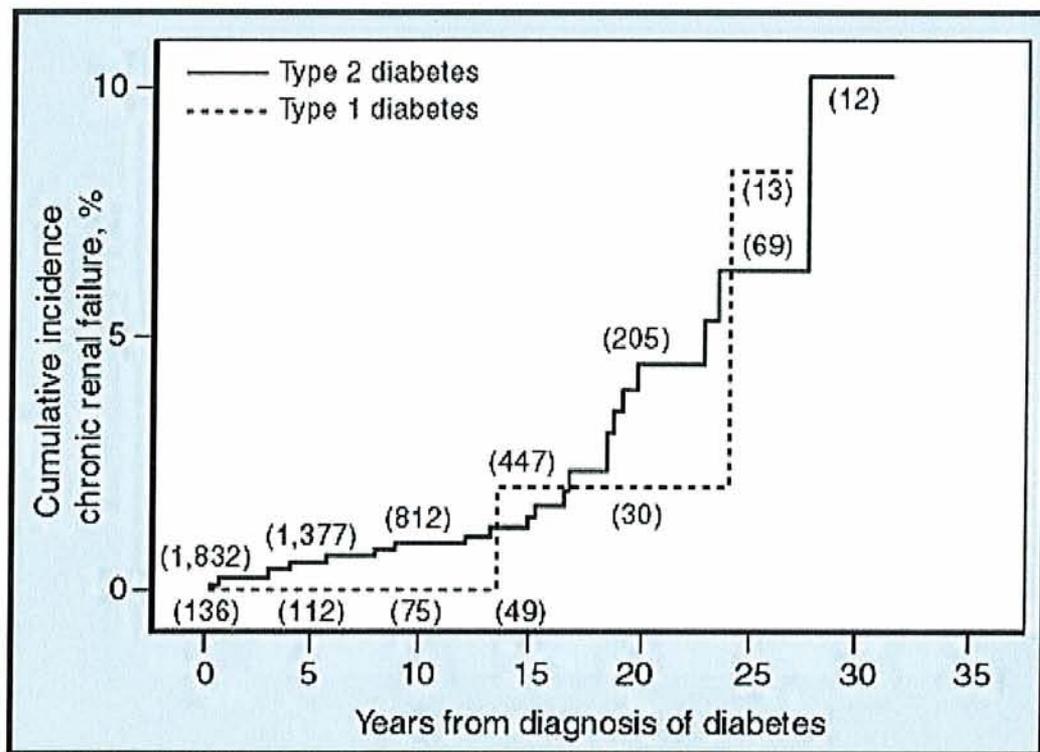


FIGURE 5 : Incidence cumulative de la néphropathie diabétique aux Etats-Unis en fonction du nombre d'années après le diagnostic

B. Données concernant la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une cause majeure de mal voyance [40] et de cécité en France. C'est la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans, et la troisième après 50 ans, après la dégénérescence maculaire liée à l'âge et le glaucome. La prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec la durée du diabète et l'importance de l'hyperglycémie chronique. Dans la population diabétique, environ 45 % des diabétiques traités par

insuline et 17 % des diabétiques traités par hypoglycémifiants oraux ont une rétinopathie diabétique. Après 20 ans d'évolution du diabète, plus de 90% des diabétiques de type 1 et plus de 60% des diabétiques de type 2 ont une rétinopathie diabétique.

Dans l'étude épidémiologique du Wisconsin sur la rétinopathie diabétique (WESDR) [76], 3,6% des patients présentant un diabète diagnostiqué précocement (âge moyen = 30 ans au moment du diagnostic), étaient aveugles. Dans ce groupe, 86% des cas de cécité était attribuable à la rétinopathie diabétique. Dans le groupe de diabétiques diagnostiqués tardivement, où d'autres maladies oculaires étaient communes, un tiers des cas de la cécité était dû à la rétinopathie diabétique. On estime que la rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente de nouveaux cas de cécité parmi des adultes âgés de 20 à 74 ans.

C. Données concernant la macroangiopathie

L'ensemble des études épidémiologiques mondiales permet de conclure à une augmentation par le diabète du risque relatif de morbi-mortalité cardiovasculaire. L'insuffisance coronaire, l'ischémie myocardique silencieuse, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux sont 2 à 3 fois plus fréquents chez les hommes diabétiques, et de 3 à 5 fois plus fréquents chez les femmes diabétiques [41] avec une tendance à l'égalisation du risque absolu entre hommes et femmes diabétiques, les femmes perdant ainsi une grande partie de leur protection naturelle avant la ménopause.

Le risque relatif est plus élevé pour l'artérite des membres inférieurs, autour de 4 pour les hommes diabétiques et autour de 6 pour les femmes diabétiques avec surtout une augmentation majeure du risque d'amputation multiplié par 10 à 20 [42].

Finalement, la mortalité cardio-vasculaire est multiplié par 1,5 à 2 chez les hommes diabétiques et 2,5 à 3 chez les femmes diabétiques, avec en conséquence une espérance de vie aux Etats-Unis réduite de 8 ans par rapport à la population non diabétique entre 55 et 64 ans et de 4 ans entre 65 et 74 ans [43].

En terme de risque relatif, la puissance du diabète est identique que la population soit à haut ou à bas risque cardiovasculaire, comme cela a été démontré par l'étude finnoise de Laasko et Pyörälä [44] comparant la morbi-mortalité cardiovasculaire entre l'Est et l'Ouest du pays, respectivement à haut et bas risque cardiovasculaire. L'Odds ratio, patient diabétique versus patient non diabétique, est très semblable, de 3 et 4 pour

les hommes, de 8 et 11 pour les femmes respectivement à l'Est et à l'Ouest. A l'inverse, l'Odds ratio, Est versus Ouest, est de 2 pour les non diabétiques et de 1,5 pour les diabétiques.

L'étude MRFIT [11] portant sur 5 163 diabétiques parmi 347 978 hommes suivis pendant 12 ans, a confirmé l'importance du risque vasculaire absolu chez le diabétique, le diabète semblant à lui seul plus puissant que chaque autre facteur de risque vasculaire et même plus puissant que l'association de deux autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension artérielle). Le diabète multiplie par 3 le risque vasculaire absolu, si bien que la mortalité des diabétiques hypertendus hyperlipidémiques tabagiques est de 12/1 000 patients/an contre 4/1 000 patients/an chez les patients non diabétiques appariés par les 3 mêmes facteurs de risque cardiovasculaire.

De même, la Nurses Health Study [45] portant sur 116 177 infirmières américaines dont 1 483 diabétiques de type 2 suivies pendant 8 ans, a montré que le diabète multiplie par 4 à 5 le risque vasculaire absolu avec une incidence d'événements coronariens pour 105 personnes de 478 pour les diabétiques fumeuses versus 91 pour les fumeuses non diabétiques, de 434 pour les diabétiques hypertendues versus 101 pour les hypertendues non diabétiques, de 452 pour les diabétiques hypercholestérolémiques versus 133 pour les hypercholestérolémiques non diabétiques.

En conclusion, il est donc bien établi que le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur. L'étude de Framingham a montré que le diabète est un puissant facteur de risque pour l'athérosclérose coronaire et l'artériopathie des membres inférieurs, facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque athérogènes, avec un risque relatif de deux chez l'homme et de trois chez la femme.

CHAPITRE II : PHYSIOPATHOGENIE DE L'ANGIOPATHIE DIABETIQUE

A l'interface entre le sang et les tissus, l'endothélium représente un organe essentiel en physiologie vasculaire. Il est impliqué dans la plupart des maladies cardio-vasculaires, des mécanismes de l'athérosclérose, des phénomènes de thrombose et des processus d'inflammation. Nous allons donc préciser les lésions histologiques endothéliales et les modifications hémorhéologiques dues à l'hyperglycémie, puis les lésions macroscopiques consécutives à ces phénomènes.

I. Rappel sur le système circulatoire artériel

A. Le contenant

Les artères conduisent le sang du cœur vers la périphérie.

Toute artère possède deux propriétés fondamentales :

- L'élasticité, qui permet à chacun des vaisseaux de supporter les à-coups de pression liés aux battements cardiaques et de transformer un débit cardiaque intermittent en débit périphérique, certes pulsé, mais continu
- La contractilité qui assure la variation du calibre des vaisseaux et donc la régulation et la pression artérielle et de l'apport sanguin à un organe en fonction de ses besoins.

1. Structure

Une artère comprend trois tuniques (Figure 6) :

- Une tunique externe appelée adventice : de nature conjonctive, elle contient les vaisseaux et nerfs de l'artère ainsi que les capillaires nourriciers de l'artère, les vasa vasorum. Elle a une fonction de protection et de maintien.
- Une tunique moyenne appelée média : de nature musculo-élastique, son épaisseur est fonction de la pression du courant sanguin
- Une tunique interne appelée intima : constituée par l'endothélium, elle forme une couche continue sensible aux modifications de pression et de pH. Elle joue un rôle capital dans le contrôle de la vasomotricité et de la coagulation.

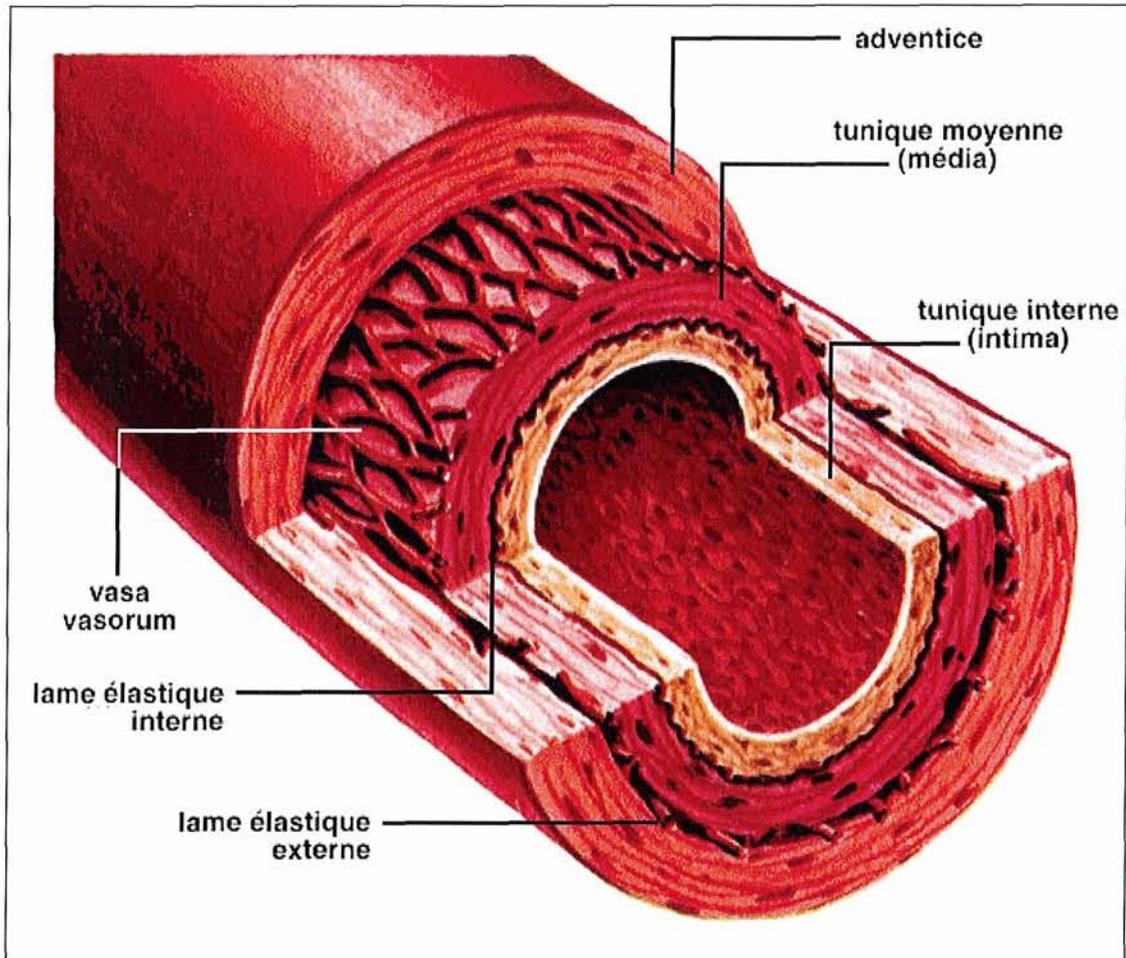


FIGURE 6-Paroi artérielle et ses trois tuniques (d'après Atlas de Physiologie, Médecine-Sciences Flammarion 1995)

2. Classification

On distingue quatre variétés d'artères :

a. Les artères élastiques

- Elles sont de gros calibre (de 0,8 à 2,6 cm de diamètre)
- Leur média comporte une couche musculaire comprise entre deux membranes élastiques, interne et externe
- Elles transforment le flux intermittent du cœur en flux continu mais pulsatile. A chaque diastole, elles reprennent leur diamètre initial.

b. Les artères musculaires

- Elles sont de calibre moyen (de 0,8 cm à 0,5 mm de diamètre)

- Leur média ne comporte pas de membrane élastique externe

c. Les artérioles

- Elles sont de petit calibre, inférieur à 0,5 mm
- Leur média est pauvre en tissu élastique. En diminuant de calibre, les fibres musculaires lisses se raréfient et deviennent les artérioles pré-capillaires.

d. Les capillaires

- Ils sont de très petit calibre (de 5 à 30 μm)
- Ils ne comportent pas de média
- A l'abouchement du capillaire dans l'artériole précapillaire se trouve le sphincter pré-capillaire.

B. Le contenu

1. Propriétés hémodynamiques du sang

Actuellement, une partie de la biophysique s'intéresse à la déformation des parois vasculaires et à la dynamique du sang sous l'action de contraintes mécaniques. Le rôle de ces forces dans la rigidité artérielle diffuse, dans la plaque d'athérosclérose localisée et dans la thrombogénèse soulève un intérêt croissant dans la recherche clinique. La contrainte mécanique liée à la pression intra-vasculaire modifie les propriétés physiques de la paroi artérielle (élasticité artérielle, viscosité pariétale) ce qui pourrait contribuer au processus de dégradation des artères se traduisant par l'épaississement pariétal et la formation de plaques athéromateuses. La contrainte mécanique liée à la dynamique du débit sanguin, ou contrainte de cisaillement pariétal, dépend :

- Du gradient de vitesse à la paroi ou taux de cisaillement
- De la viscosité sanguine elle-même fonction de l'hématocrite, du fibrinogène, de la viscosité plasmatique, de la déformation et de l'agrégabilité des globules rouges.

2. Eléments cellulaires

Les cellules sanguines circulantes sont exposées à un environnement hémodynamique lié à la pulsativité de la pression et du débit sanguin qui modulent la morphologie, les propriétés physiques et le métabolisme des

cellules. Parmi ces forces mécaniques, les contraintes de cisaillement liées aux gradients des vitesses et à la viscosité sanguine sont les plus importantes. Le plus connu des effets de la contrainte de cisaillement sur les cellules sanguines circulantes est représenté par l'agrégation érythrocytaire et plaquettaire.

a. Globules rouges

L'agrégation et la désagrégation des globules rouges jouent un rôle important dans le comportement physiopathologique de la circulation sanguine. La force de cisaillement du sang est influencée par les propriétés suivantes des érythrocytes: concentration, déformabilité, charge superficielle, géométrie.

L'élévation de l'agrégation érythrocytaire est responsable de l'augmentation de la viscosité sanguine notamment dans les bas taux de cisaillement.

Une hyperagrégabilité érythrocytaire est observée dans les cas suivants :

- Sujets présentant des facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, hyperlipoprotéïnémie, tabagisme
- Elévation du fibrinogène dont l'effet délétère est potentialisé par l'hyperlipidémie (par diminution de la charge négative de surface des globules rouges)
- Etats cliniques tels l'ischémie myocardique, la maladie thrombo-embolique, l'occlusion veineuse de la rétine.

b. Plaquettes

Dans la circulation, les plaquettes humaines subissent des forces mécaniques identiques à celles des autres lignées sanguines. Des études in vitro ont montré que dans des conditions de cisaillement élevé, les forces de cisaillement élevé activent les plaquettes et facilitent l'agrégation plaquettaire spontanée ou induite par un agoniste.

Dans les conditions de débit sanguin physiologiques, les forces de cisaillement exercent aussi un effet indirect sur les plaquettes en modulant la synthèse et/ou la libération par les cellules endothéliales de facteurs vasoactifs ou anti-agrégants.

c. Globules blancs

L'interaction des leucocytes avec l'endothélium, les plaquettes, les érythrocytes joue également un rôle important mais les mécanismes sont encore imparfaitement connus et compris.

L'activation leucocytaire est généralement associée à des perturbations hémorhéologiques portant sur la viscosité sanguine et le fibrinogène. Il semble que l'activation leucocytaire joue un rôle important dans ces perturbations car elle s'accompagne de la production par le leucocyte de molécules (enzymes protéolytiques, radicaux libres, cytokines...) susceptibles d'affecter le globule rouge, le rendant plus agrégable et plus rigide, et augmentant la production de fibrinogène.

D'autres mécanismes interviennent probablement : anomalies de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium, modifications du chimiotactisme des globules blancs, anomalies de la déformabilité des polynucléaires neutrophiles, augmentation de l'activité procoagulante des monocytes...

II. Physiologie de la cellule endothéliale

Les cellules endothéliales vasculaires forment une couche monocellulaire sur tous les vaisseaux de la circulation sanguine. Elles acquièrent des propriétés spécifiques qui les différencient selon le territoire anatomique ce qui rend leur étude d'autant plus difficile. Initialement il était admis que leur fonction primordiale était d'être une barrière destinée à s'opposer aux fuites protéiques tout en permettant la diffusion des nutriments aux tissus. Cependant on connaît mieux aujourd'hui le rôle original de ces cellules aux activités multiples [46].

On sait aujourd'hui que leur rôle est déterminant dans le contrôle de l'hémodynamique à travers leurs activités métaboliques (contrôle de l'homéostasie, tonus vasculaire, fluidité et coagulabilité du sang, adhésion cellulaire ...) . D'autre part, depuis plus d'un siècle, des questions se posent sur le rôle des caractéristiques d'écoulement du flux sur l'ensemble des propriétés des cellules endothéliales. Des travaux récents ont souligné le rôle déterminant des conditions locales d'écoulement sur leurs propriétés. Il est maintenant admis de parler d'un phénomène de mécanotransduction.

Enfin, les propriétés des cellules endothéliales peuvent être altérées ou modifiées dans de nombreuses pathologies (athérosclérose, hypertension, inflammation, maladies métaboliques ...).

A. Rappels concernant les deux états fonctionnels des cellules endothéliales vasculaires

L'endothélium est normalement anti-thrombosant et antiadhésif de façon à assurer la fluidité sanguine. Au cours d'agressions souvent multifactorielles (agonistes et/ou cytokines) l'endothélium peut inverser ses fonctions par expression de matériel stocké ou par une action plus lente de mise en jeu de gènes jusque-là réprimés.

1. Action anti-thrombosante

L'action anti-thrombosante et "fluidifiante" des cellules endothéliales est due à trois séries de propriétés qui se combinent.

a. Propriétés vasorégulatives

Comme l'endothélium des gros vaisseaux et des artérioles, l'endothélium microcirculatoire libère les composants de l'équilibre vasomoteur : endothéline vasoconstrictive, prostacycline (PGI₂) et nitrite d'oxyde (NO) vasodilatateurs .

b. Propriétés antithrombosantes

Les cellules endothéliales expriment à leur surface des protéoglycanes comprenant des glycoaminoglycanes sulfatés (héparane-sulfaté) à charges négatives. Elles sécrètent l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'inhibiteur du facteur tissulaire. Une action fondamentale de l'endothélium dans ce domaine est la production et l'expression d'une glycoprotéine transmembranaire : la thrombomoduline, récepteur de la thrombine. Cette protéine constitue alors un complexe qui active la protéine C. Il s'agit là d'une fonction importante anticoagulante, maîtrisant la génération constante de thrombine à l'interface du sous-endothélium et des cellules sanguines. L'endothélium exerce des activités anticoagulantes par d'autres voies telles que la captation et la dégradation de substances thrombogènes (ADP, 5-HTP) et par l'effet des produits vasomoteurs sur les plaquettes .

c. Propriétés antiadhésives

A l'état non activé, les cellules endothéliales expriment peu de récepteurs d'adhésion. Les "intercellular adhesion molecules- 1" ou ICAM-1, qui sont les ligands principaux des intégrines leucocytaires responsables

de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, sont sous-exprimés dans la cellule au repos, contrairement à ICAM-2, constitutives de la cellule au repos.

2. Action thrombosante et adhésive

Au cours de l'inflammation en particulier, les propriétés des cellules endothéliales s'inversent. Sur le plan vasomoteur, l'équilibre se maintient fréquemment au profit de la vasodilatation : production de NO due aux agonistes, synthèse accrue de PGI₂ par activation de la phospholipase.

a. Propriétés coagulantes

Dans ce cas, la thrombomoduline est sous-régulée et n'apparaît plus à la surface endothéliale. De plus, les cellules expriment du facteur tissulaire capable de se lier au VIIa plasmatique. A partir de là, la production de thrombine pourra s'effectuer, d'autant plus facilement que les facteurs IXa et X ont des sites de liaison sur l'endothélium. Sur le plan de la fibrinolyse, le PAI-1, inhibiteur de l'activateur du plasminogène d'origine endothéliale, est augmenté et le t-PA est sous-régulé au niveau génique.

b. Effet adhésif

Les éléments figurés du sang, notamment les leucocytes et les plaquettes, adhèrent à l'endothélium dans des conditions physiopathologiques. En particulier, l'adhésion des leucocytes est particulièrement importante lors de la formation d'une plaque athéromateuse. Elle se manifeste par plusieurs vagues successives d'expression de récepteurs. D'un point de vue cinétique, l'adhésion des leucocytes se divise en adhésion instable ou "rolling" et en adhésion stable.

B. Cellule endothéliale et synthèses de médiateurs vasoactifs

Les cellules endothéliales ont une activité métabolique intense et diversifiée. Elles possèdent des enzymes qui inactivent la bradykinine et transforment l'angiotensine I en angiotensine II vasoactif. De plus, la cellule endothéliale synthétise différentes protéines telles que le facteur Von Willebrand (VWF), l'activateur tissulaire du plasminogène, des agents vasoactifs tels que la prostacycline, l'endothéline-1 (ET-1) ou l'oxyde nitrique (NO).

1. La prostacycline

Parmi les prostaglandines synthétisées, la prostacycline a un rôle déterminant. Découvert en 1976 par Varie et al., la prostacycline est un des dérivés de l'acide arachidonique. La quantité de prostacycline synthétisée par le tissu vasculaire est plus importante à la surface de l'intima et décroît vers l'adventice. Les cellules endothéliales sont les plus actives dans cette synthèse. L'enzyme qui permet la transformation des endoperoxydes en prostacycline est la prostacycline synthétase humaine qui a été clonée en 1994. La synthèse de prostacycline est également contrôlée par les cyclo-oxygénases : COX- 1 exprimée par la plupart des tissus et COX-2 particulièrement importante pour la synthèse des prostaglandines dans l'inflammation et qui est d'un intérêt fondamental pour l'étude de nouvelles molécules anti-inflammatoires.

La prostacycline est un agent hypotenseur dont le mécanisme principal est lié à son effet vasodilatateur. Par ailleurs, la prostacycline est le plus important des inhibiteurs endogènes de l'agrégation plaquettaire, mais aussi de leur adhésion (interactions collagène-plaquettes). Enfin, la prostacycline, comme d'autres prostaglandines, aurait un effet cytoprotecteur ce qui expliquerait certaines de ses propriétés thérapeutiques.

2. Endothéline-1(ET-1)

L'endothélium vasculaire synthétise un peptide, l'endothéline- 1, dont trois formes sont connues (ET 1, 2 et 3). L'ET-1 est un des vasoconstricteurs les plus actifs, avec un potentiel 10 fois supérieur à celui de l'angiotensine II.

3. EDRF /oxyde nitrique

Il s'agit en fait d'une seule et même molécule. Il est synthétisé dans la cellule endothéliale à partir d'une L-arginine. Trois isoformes de NO synthase ont été clonés : deux sont Ca⁺⁺ dépendantes et la troisième est inductible par les cytokines.

D'un point de vue physiologique, le NO inhibe l'agrégation et l'adhésion des plaquettes avec une synergie très marquée avec l'action de la prostacycline. D'autre part, la libération de NO par le cisaillement local ou par stimulation, joue un rôle déterminant pour la régulation du flux sanguin. Sa production est modifiée dans les syndromes inflammatoires. Son effet antiagrégant et vasodilatateur est mis à profit en thérapeutique.

En fait, les nombreuses fonctions de l'endothélium vis-à-vis de l'hémostase et de la thrombose sont intriquées avec les autres propriétés, concernant l'adhésion des cellules leucocytaires et les propriétés vasomotrices. Certains produits endothéliaux sont localisés à l'interface, comme le NO et la PGI2 intervenant effectivement dans l'hémostase, l'adhésion et la vasomotricité.

C. Comportement rhéologique de la cellule endothéliale : la mécanotransduction

1. Propriétés rhéologiques des cellules endothéliales

Etant donné la situation interfaciale des cellules endothéliales, la connaissance de leurs propriétés mécaniques est particulièrement importante. Si de nombreuses études ont étudié les modifications morphologiques dans des systèmes en flux, très peu ont été consacrées aux contraintes et aux déformations à l'intérieur de la cellule.

a. Influence des conditions locales de l'écoulement sur la réponse des cellules endothéliales

L'influence des conditions hémodynamiques locales sur les cellules endothéliales a suscité un intérêt croissant au cours des dix dernières années [47]. Les différents travaux publiés dans ce domaine ont tenté de mieux comprendre le rôle des cellules endothéliales dans la physiologie et la pathologie vasculaire et plus particulièrement de l'athérosclérose, mais aussi d'étudier la biocompatibilité de matériaux vasculaires. Les cellules endothéliales répondent aux forces hémodynamiques en modifiant leur morphologie et leur métabolisme. Les changements morphologiques comprennent l'allongement et l'orientation des cellules endothéliales parallèlement à la direction de l'écoulement et la réorganisation de filaments d'actine responsable de la mobilité et de l'adhésion cellulaire.

Les changements métaboliques comprennent principalement l'augmentation de la synthèse de la prostacycline, l'expression de l'activateur tissulaire du plasminogène, la régulation différentielle de l'expression des molécules d'adhésion, des proto-oncogènes, ainsi que les transferts ioniques (K^+ , Ca^{++}). Les contraintes de cisaillement stimulent aussi la migration et la prolifération des cellules endothéliales. D'autre part, il est sans doute important de considérer l'état des cellules lors de modifications des conditions locales d'écoulement. En effet, il a été montré que des cellules endothéliales en monocouche ne réagissent pas de la même façon que des

cellules isolées. L'une des différences importantes entre le comportement des cellules endothéliales in vitro et in vivo est que les cellules in vitro ont un taux de renouvellement supérieur à leur renouvellement in vivo.

Bien que les études réalisées aient permis de montrer les différents types de réponses à des forces extérieures, les mécanismes sont loin d'être totalement définis.

b. Mécanotransduction

La réponse des cellules endothéliales à des stimuli mécaniques concerne pratiquement tous les mécanismes liés à la croissance et au métabolisme cellulaire. Selon certains auteurs, il existerait des mécanorécepteurs de surface liés au cytosquelette. Les modifications du cytosquelette induites par les contraintes de cisaillement, conduiraient à des perturbations de l'équilibre cellulaire [48], modifiant l'activité des récepteurs et canaux transmembranaires.

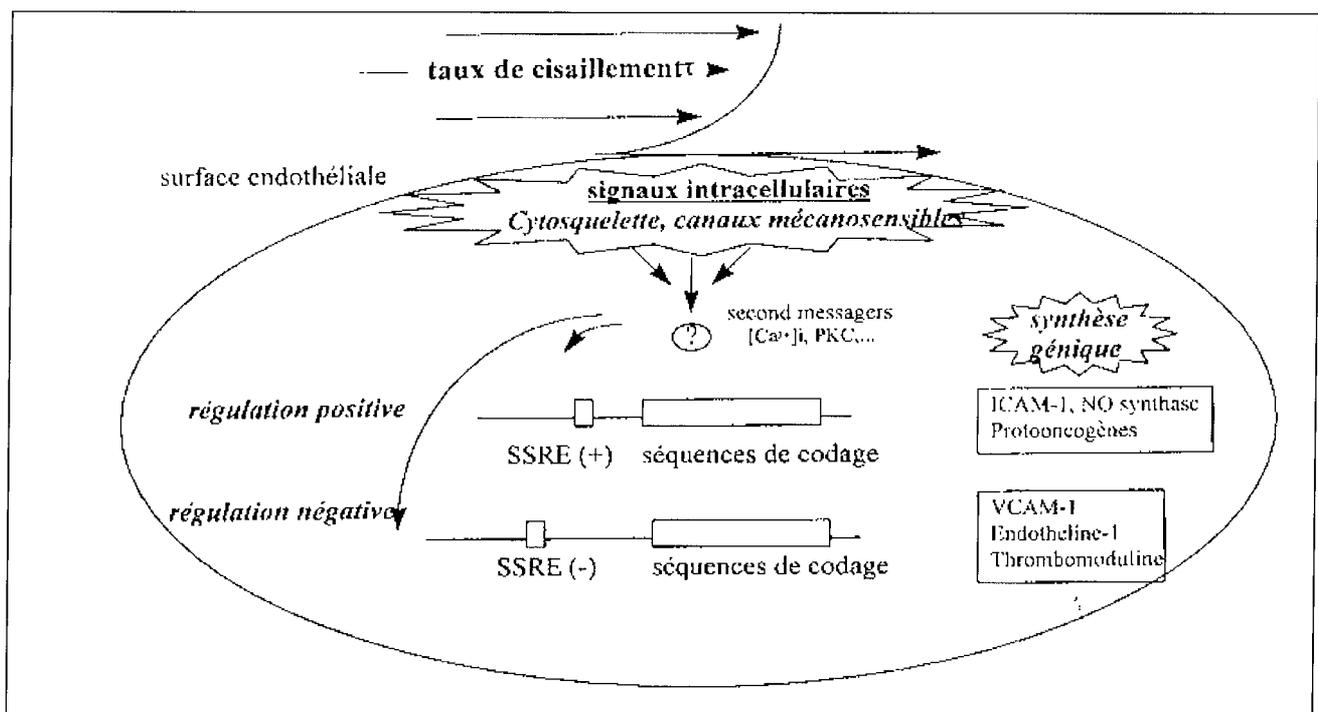


FIGURE 7 - Contrôle des propriétés des cellules endothéliales par le phénomène de mécano-transduction (shear stress response element-SSRE : éléments de réponse aux contraintes de cisaillement). [46]

Par ailleurs, le mécanisme de régulation de l'expression génique des molécules produites par la cellule endothéliale et intervenant dans ses fonctions, comme l'endothéline-1 (ET1), l'activateur tissulaire du plasminogène, la production de NO, le PDGF alpha et beta, les facteurs de

croissance, la thrombomoduline (TB), les molécules d'adhésion, est influencé par l'écoulement. L'étape finale se résume alors dans une altération de l'activité de transcription de nombreux gènes via des éléments de réponse aux contraintes de cisaillement locales (shear stress response éléments, SSRE) positifs ou négatifs, ou une combinaison des deux, agissant à différentes périodes (Figure 7).

2. Molécules d'adhésion

L'adhésion intercellulaire est une étape importante dans les séquences complexes conduisant aux pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques, aux maladies autoimmunes, dans le développement de l'athérosclérose ou de lésions vasculaires [49]. Ces séquences d'adhésion intercellulaire sont rendues possibles grâce à des molécules dites "molécules d'adhésion" qui permettent les interactions entre les cellules de l'endothélium vasculaire et les différents éléments figurés du sang, notamment avec les leucocytes. En effet, les interactions des leucocytes circulants avec l'endothélium, "rolling" et adhésion, pendant les réactions immunes et inflammatoires sont dépendantes d'une série d'événements transitoires. Trois super-familles de molécules d'adhésion vont intervenir dans ces processus :

- Les sélectines qui interagissent avec des ligands comprenant des carbohydrates.
- Les intégrines
- les immunoglobulines (ICAM ; VCAM-1).

Les processus d'interaction endothélium/leucocytes sont représentés par des mécanismes complexes entre les différentes molécules d'adhésion spécifiques d'un type cellulaire ou d'un stimulus donné. Il existe un état d'équilibre entre ces molécules en absence de tout état pathologique de l'endothélium. Mais lors de la survenue d'un stimulus caractérisant un dysfonctionnement du vaisseau, cet équilibre sera rompu et l'expression d'une ou plusieurs des molécules d'adhésion sera modifiée. L'étude des interactions endothélium/leucocyte est donc primordiale dans la compréhension et pour le traitement des principaux dysfonctionnements survenant au niveau vasculaire.

En conclusion, les connaissances sur les cellules endothéliales ont connu un développement considérable ces 20 dernières années. Il a pu ainsi être précisé, qu'à travers des mécanismes complexes, elles sécrètent de nombreuses substances vasoactives qui jouent un rôle déterminant dans le contrôle de l'hémodynamique : débit, pression mais aussi fluidité et coagulabilité du sang. Ainsi, pour ne citer que les principales, l'oxyde

nitrique, l'endothéline et la prostacycline jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la circulation alors que la thrombomoduline, le facteur Von Willebrand et le TPF sont des facteurs impliqués dans la fibrinolyse et la coagulation.

D'autre part, comme nous l'avons vu, la régulation de ces facteurs peut être affectée par l'écoulement soit par activation directe, soit par mécanotransduction. Ce dernier point est particulièrement important et mérite le développement de nouvelles recherches en hémorhéologie. De même, les propriétés mécaniques des cellules endothéliales ainsi que les mécanismes induisant leur orientation dans les écoulements sont encore très mal précisés.

En pathologie, il faut rappeler que les cellules endothéliales sont impliquées dans l'athérosclérose, la thrombose et l'inflammation.

Tous ces points sont non seulement particulièrement importants pour une meilleure compréhension des pathologies cardio-vasculaires en général, mais aussi par leurs implications thérapeutiques potentielles futures et ouvrent la voie à la réévaluation de médicaments actuellement utilisés ou le développement de nouvelles molécules.

III. Perturbations hémorhéologiques dues à l'hyperglycémie

A. Rôle de la glycoxydation

1. Produits de glycoxydation et produits de glycation avancée

Les produits de glycoxydation sont confondus avec les produits de glycation avancée (AGE) ou précoce qui sont le résultat de la réaction d'un aldose avec un groupement aminé libre d'une protéine ou d'une lipoprotéine. Mais les AGE peuvent provenir aussi de la réaction d'oxydation de certains lipides. On comprend donc facilement que la classification lipides, protides, glucides, laisse de côté les produits complexes résultant de réaction de glycoxydation des protéines ou lipoxydation [50].

Les AGE sont pour beaucoup des composés instables très réactifs et dont les produits terminaux sont difficiles à analyser.

a. AGE

La couleur brune des AGE les avait fait nommés mélanoides par Maillard. Plus récemment en raison de leurs actions biologiques, le terme de glycotoxine a été proposé pour désigner les AGE [51].

Les AGE sont formés dans différentes circonstances. Dans la nature, la réaction entre le NH₂ des lysines et les oses se produit lors de la formation de l'humus. Lors de la cuisson de produits alimentaires ou de leur oxydation, les AGE peuvent aussi se former. Les AGE ont une action toxique ou mutagène pour certaines bactéries et sont produits en excès chez les mammifères au cours du vieillissement, du diabète et de l'insuffisance rénale. Les principaux composés isolés chez l'homme sont la pentosidine et la carboxyméthyllysine (CML).

Parmi les produits intermédiaires de la réaction de Maillard, les composés peuvent subir des déshydratations et des réarrangements moléculaires pour former des composés carboxyles très réactifs comme le 3-déoxyglucose qui réagit avec des groupements aminés libres aboutissant à la formation de liaisons croisées des protéines. Le ribose provenant de la dégradation des ADN et des ARN peut représenter une source pour la formation de pentosidine.

b. Récepteurs pour les produits de la glycation avancée

En utilisant un ligand AGE marqué à l'iode 131, il a été possible de montrer que plusieurs types cellulaires fixent les AGE. Les cellules endothéliales, musculaires lisses, les monocytes/macrophages humains et de souris, les lymphocytes lient de façon relativement spécifique les AGE. Des protéines capables de fixer les AGE présentes sur l'endothélium ont été caractérisées. Le gène du RAGE a été cloné et le gène du RAGE recombinant a été produit dans des cellules d'insecte. Le gène du RAGE est localisé sur le chromosome 6 (6p21-3) dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA classe III).

Le RAGE a des homologies avec d'autres molécules de la superfamille des immunoglobulines (MUC, CD20...).

Le récepteur pour les AGE est exprimé sur différents types cellulaires : les monocytes/macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les cellules mésangiales, les neurones.

L'hyperglycémie, les AGE, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) stimulent l'expression du RAGE.

2. Glycoxydation et angiopathie diabétique

La liaison des AGE aux RAGE modifie les fonctions cellulaires et en particulier celle des cellules endothéliales. Une partie des AGE qui se lie aux RAGE endothéliaux pénètre dans la cellule et est transportée dans l'espace sous-endothélial où les AGE peuvent former des complexes avec les protéines de la matrice extracellulaire. Les monocytes/macrophages après interaction avec les AGE sont activés et produisent des facteurs de croissance ou des cytokines (platelet derived growth factor, insulin-like growth factor, tumor necrosis factor) [52].

La liaison des AGE aux RAGE peut ainsi modifier de différentes façons les fonctions vasculaires et induire une série de phénomènes qui peut contribuer à la genèse de l'athérosclérose. L'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les AGE plasmatiques ou érythrocytaires, favorise la sortie des lipoprotéines. La stimulation macrophagique provoque une synthèse et une libération de cytokines modulant la migration et la prolifération cellulaire dans un contexte de type inflammatoire. Grâce à des techniques immunocytochimiques, on peut détecter la présence d'AGE et de RAGE dans la couche plexiforme interne, la limitante élastique interne de la rétine, dans la média et l'adventice de l'aorte et des glomérules rénaux.

La présence du RAGE sur les cellules endothéliales, musculaires lisses, mésangiales et les neurones, suggère qu'il puisse jouer un rôle important dans la genèse des complications du diabète. L'interaction des AGE avec leurs récepteurs sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses et les macrophages, induit des perturbations cellulaires qui peuvent être impliquées dans la genèse des lésions vasculaires et qui sont prévenues par l'inhibition de l'interaction AGE-récepteur. Les études complémentaires concernant la régulation du RAGE et les conséquences de l'interaction AGE-RAGE au niveau cellulaire et tissulaire doivent être menées pour mieux délimiter l'importance de ce phénomène dans l'athérogenèse.

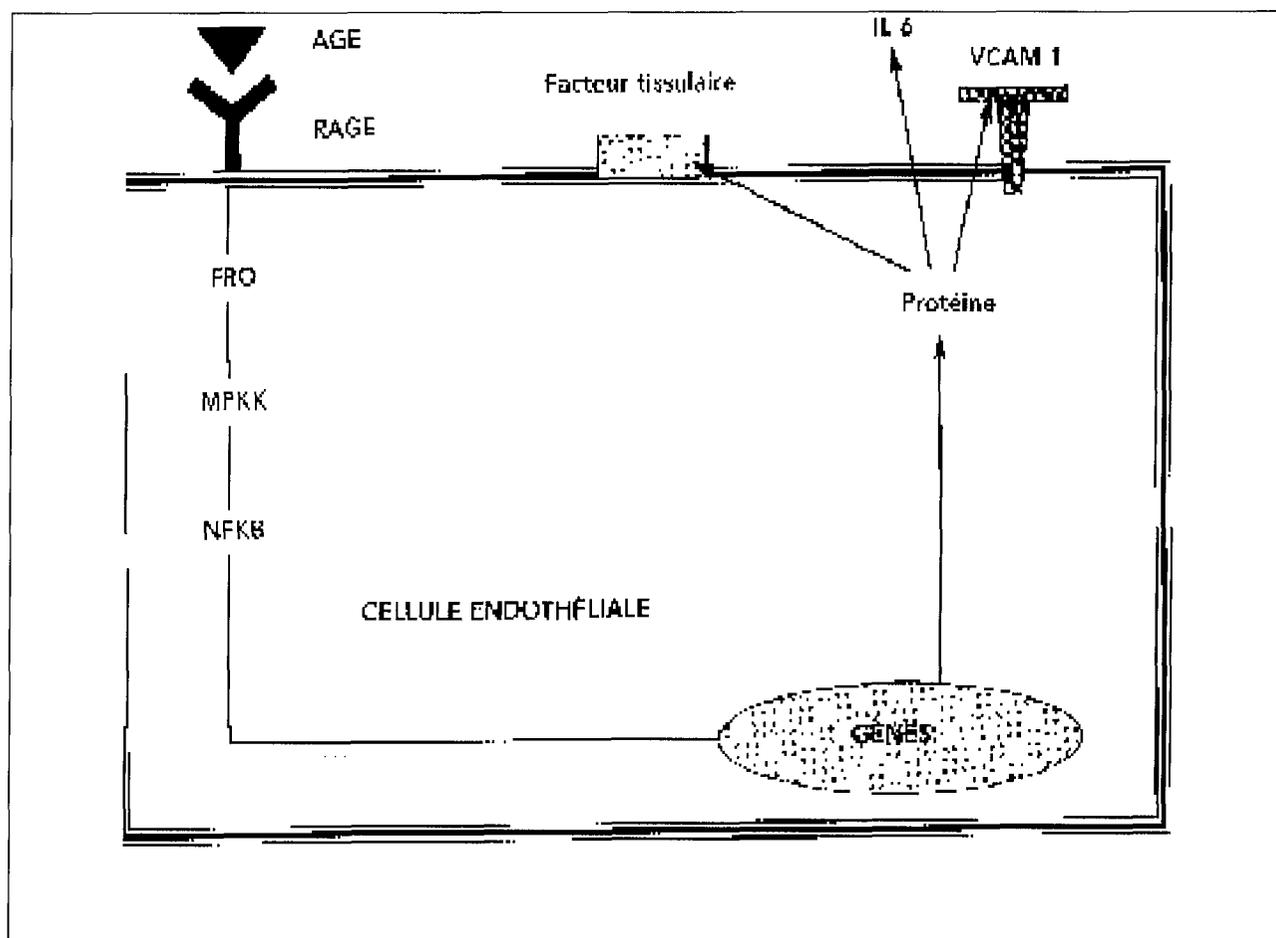


FIGURE 8- Représentation des récepteurs des produits de la glycation avancée. **FRO**= formes réactives de l'oxygène; **MPKK**= MAPkinases **NFkB**= facteur nucléaire KB [128]

B. Effets micro- et macro-rhéologiques

Une caractéristique du diabète de type 1 et 2 est la présence de troubles hémorhéologiques généralisés [53][54].

Les désordres microrhéologiques apparaissent dès l'enfance, surtout au cours du diabète de type 1 : déformabilité diminuée des hématies, rigidification des leucocytes, activation des monocytes, altération fonctionnelle et du flux (sludge) des microvaisseaux. Ces troubles sont cependant longtemps sensibles à l'insuline et à la correction métabolique du diabète.

Après la puberté, lors de l'apparition des altérations lipidiques et surtout de facteurs de risque vasculaires (hypertension, obésité viscérale, athéromatose), les troubles macrorhéologiques sont associés : hyperviscosité, hyperagrégation des hématies.

| MACRORHÉOLOGIE | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | Viscosité plasmatique : élevée |
| <input type="checkbox"/> | Viscosité sanguine : <i>élevée (hautes et basses vitesses de cisaillement)</i> |
| <input type="checkbox"/> | Agrégation des hématies : augmentée |
| <input type="checkbox"/> | Facteurs macrorhéologiques incriminés : |
| ➤ | Fibrinogène (élevé) et macroglobulines (élevées) |
| ➤ | Hématocrite (élevé) |
| MICRORHÉOLOGIE | |
| <input type="checkbox"/> | Déformabilité des hématies (diminuée) |
| ➤ | Rhéoscopie |
| ➤ | Filtration d'hématies lavées (<i>Hans'device</i>) |
| ➤ | Calculée à partir des valeurs de viscosité à haute vitesse de cisaillement (<i>équations de Quemada et de Dintenfass</i>) |
| <input type="checkbox"/> | Vélocité des hématies dans les capillaires (perturbée, <i>sludge</i>) |
| ➤ | Capillaroscopie (peau et conjonctive) |
| ➤ | Etude du flux capillaire, Laser-Doppler |
| ➤ | Retentissement sur la TePO2 |
| <input type="checkbox"/> | Rigidification des leucocytes (activés) |
| ➤ | Filtration de suspensions (<i>St Georges'apparatus</i>) |
| <input type="checkbox"/> | Adhésion cellulaire à l'endothélium (augmentée) |
| ➤ | Hématies sur les néoformations endothéliales de type AGE (<i>mesure possible in vitro</i>) |
| ➤ | Leucocytes sur les cellules endothéliales activées (<i>observé in vivo ou sur l'animal d'expérience</i>) |
| <input type="checkbox"/> | Facteurs microrhéologiques incriminés : |
| ➤ | Glycation des structures cellulaires et extra-cellulaires |
| ➤ | Modification des lipides et phospholipides membranaires |
| ➤ | Perturbation du Ca ⁺⁺ et du Na ⁺⁺ intracellulaires |
| ➤ | Moindre fluidité membranaire (<i>sondefluorescente TMA-DPH</i>) |
| ➤ | <u>Marqueurs endothéliaux</u> : ICAM, VCAM et Willebrand |

TABLEAU 4-Désordres hémorrhéologiques liés à l'hyperglycémie

C. Effets de l' hyperglycémie sur les constituants de la paroi vasculaire

1. Cellules musculaires lisses

Elles sont surtout présentes dans les artères mais pas complètement absentes des veines. Elles ont un rôle majeur dans l'adaptation des conditions de flux sanguin dans l'ensemble du réseau artériel à partir du débit imprimé par le cœur.

Leur phénotype et la régulation des protéines contractiles sont différentes selon la localisation mais aussi en fonction de l'âge ou des pathologies vasculaires, en particulier athéroscléreuses. La migration anormale des cellules musculaires lisses, leur prolifération excessive sont

des marqueurs essentiels de l'athérosclérose ainsi que l'infiltration leucocytaire et la présence de cellules spumeuses.

2. Péricytes

Les péricytes sont des cellules peu nombreuses au sein de la paroi des vaisseaux. Elles sont parfois difficiles à mettre en évidence et à cultiver au laboratoire. Cette rareté et ces difficultés à les obtenir en culture font que les connaissances sur leur physiologie sont plus limitées. Elles apparaissent comme des régulateurs de la prolifération des cellules vasculaires en particulier des cellules endothéliales.

3. Matrice extra vasculaire

Elle est complexe sur le plan de la constitution chimique associant des protéines, des glycoprotéines, des oligosaccharides et des polysaccharides sulfatés ou non. C'est ainsi que le collagène, constituant essentiel, après avoir été considéré comme unique est aujourd'hui multiple avec plus de 15 variétés caractérisées. Les microfibrilles sont aussi des structures contenant de l'élastine, de la laminine mais encore bien d'autres constituants comme la fibronectine. La synthèse de ces composants mais aussi leur dégradation sont des étapes importantes de la physiologie vasculaire et après les collagénoses, les élastases, les métalloprotéases ont aujourd'hui la vedette.

IV. Genèse des lésions vasculaires

A. Perturbations vasculaires fonctionnelles

Les patients diabétiques présentent des perturbations hémorhéologiques et microcirculatoires fonctionnelles avant la survenue de signes cliniques et paracliniques de complications dégénératives micro et macrovasculaires [55]. Les perturbations hémorhéologiques sont plus significatives chez les diabétiques de type 2 alors que les anomalies microcirculatoires fonctionnelles sont présentes même chez les diabétiques de type 1 bien équilibrés. Les anomalies fonctionnelles de la microcirculation sont une expression vasculaire précoce et infra-clinique de la maladie diabétique et un stade de diagnostic précoce possible d'angiopathie infra-clinique.

Quelque soit la qualité de l'équilibre glycémique et quelque soit le durée du diabète, la capacité fonctionnelle de la microcirculation déterminée

par le réflexe veino-artériolaire et le débit nutritif cutané déterminé par la TcPO2 sont significativement altérés chez les patients diabétiques. Une durée du diabète supérieure à 15 ans et un mauvais équilibre glycémique à moyen et long termes (HbA1C > 8 %), aggravent significativement les perturbations fonctionnelles de la microcirculation qui apparaissent être une expression vasculaire de la maladie métabolique et un témoin précoce du retentissement de la dysglycémie chronique d'autant plus significatif que la durée de la maladie est importante.

B. Lésions de microangiopathie

1. Rétinopathie diabétique

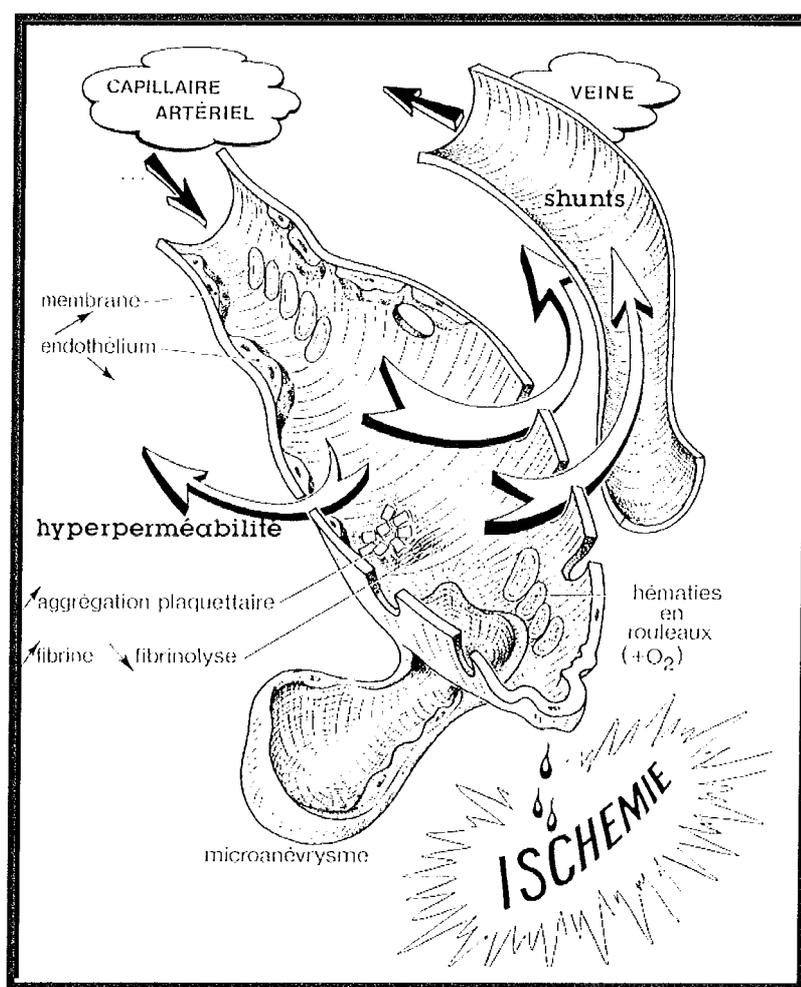


FIGURE 9-Mécanisme de la microangiopathie diabétique(d'après *Diabète et Maladies Métabolique*, éditions Masson 1995)

La rétinopathie diabétique associe des anomalies fonctionnelles et morphologiques des capillaires rétiens qui comprennent un épaississement de la membrane basale, une diminution des péricytes, une augmentation de la perméabilité et des anomalies de régulation du tonus vasculaire. Ces

perturbations provoquent un oedème maculaire secondaire au passage des macromolécules dans l'espace extravasculaire et à la thrombose progressive de capillaire. L'occlusion capillaire a pour conséquence une absence de perfusion de zone rétinienne devenant ischémique. L'hypoxie stimule la production du facteur de croissance vasculaire VEGF qui favorise le développement de néovaisseaux que l'on observe dans la rétinopathie proliférative.

2. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique se caractérise par un dépôt de matériel dans le mésangium glomérulaire aboutissant à une glomérulosclérose. L'accumulation de protéines de type collagène dans la matrice glomérulaire extravasculaire provoque une occlusion capillaire progressive. Le rôle central de l'hyperglycémie chronique dans le développement et la progression des lésions, a été clairement établi par l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) dans le diabète de type 1 [56]. L'hypothèse des AGE dans la genèse de la néphropathie a été testée dans des modèles animaux et chez l'homme. L'augmentation des AGE sériques et tissulaires est parallèle à l'aggravation des lésions rénales. L'accumulation d'AGE dans la peau est corrélée avec la sévérité de la néphropathie. Dans le diabète de type 1, les taux d'AGE sériques auraient une valeur prédictive pour la survenue de signes précoces de la néphropathie.

C. Lésions de macroangiopathie

Chez les malades diabétiques, les affections artérielles ischémiques sont plus précoces, plus fréquentes et plus graves que chez les individus non diabétiques. Le fait concerne les 3 principaux "territoires artériopathiques" : myocarde, cerveau et membres inférieurs. À titre d'exemple particulièrement illustratif, dans une étude finlandaise [57], l'existence d'un diabète augmentait nettement le risque coronaire primaire (c'est-à-dire l'incidence annuelle d'un premier infarctus du myocarde) : 3,2 % contre 0,5 %. Ce taux primaire égalait le risque coronaire secondaire d'un malade non diabétique (c'est-à-dire l'incidence annuelle d'un nouvel infarctus, 3 %, quand une maladie coronaire s'est déjà révélée par un premier accident). Une autre particularité remarquable de la maladie coronaire diabétique est que l'efficacité de l'angioplastie percutanée y paraît nettement moindre qu'en l'absence de diabète, une différence pronostique qui n'affecte guère le traitement par pontage coronaire chirurgical [58].

Parmi de nombreuses autres, ces constatations mènent à se demander si la maladie artérielle diabétique est spécifique. L'incertitude a justifié la

création d'un mot : macro-angiopathie, que Lundbaek a proposé en 1971 [59], par opposition avec le mot micro-angiopathie, pour désigner les atteintes des artère visibles à l'oeil nu qu'on observe au cours du diabète. La notion de macro-angiopathie survit parce qu'elle est bien commode : elle évite en effet d'avoir à qualifier exactement la nature anatomique des lésions artérielles en cause, sur laquelle aucun accord unanime n'a encore été atteint.

La question se résume à ce constat : même examinée au microscope, l'artère lésée d'un individu diabétique ne se distingue par aucun caractère spécifique ; on y voit seulement des anomalies qu'il est banal d'observer chez des malades non diabétiques ; pourtant, à l'échelle clinique et épidémiologique, les sujets diabétiques se signalent par un profil artériopathique bien particulier : "les diabétiques ne sont pas des athéroscléreux comme les autres" [60].

Deux anomalies principales se combinent dans la macro-angiopathie, ayant la sclérose pour trait commun dominant. C'est pourquoi il est commode de les regrouper sous le vocable d'artériopathies scléreuses : l'une est l'athérosclérose et l'autre est l'artériosclérose [128].

1. Athérosclérose

L'athérosclérose associe un épaississement fibreux (sclérose) et un dépôt lipidique (athérome) en foyers (plaques) dans l'intima (couche interne) des artères de gros et moyen calibres. Les parts respectives de chaque constituant varient d'une plaque à l'autre, mais la sclérose prédomine toujours largement sur l'athérome. La média sous-jacente à la plaque est amincie. En se développant, les plaques déterminent des sténoses segmentaires et généralement excentrées. Surtout, la chape fibreuse qui couvre une plaque peut rompre et provoquer la formation d'un thrombus. De telles plaques compliquées sont à l'origine d'accidents occlusifs aigus de nature thrombotique ou embolique (infarctus myocardique ou cérébral, ischémie aiguë de membre inférieur ...).

Les altérations des propriétés élastiques des parois vasculaires sont associées à une augmentation des liaisons croisées dans les molécules d'AGE. La diminution de la compliance et de l'élasticité vasculaire observée dans le diabète peut favoriser l'hypertension qui associée à la rigidité vasculaire peut produire des anomalies d'écoulement sanguin et des dommages endothéliaux. La production d'oxyde nitrique (NO), important pour la régulation du tonus vasculaire, est limitée par la glycation de la NO synthase.

2. Artériosclérose

L'artériosclérose est une sclérose globale (non limitée à l'intima), pure (non associée à un athérome), et diffuse (non focale) des artères de tous calibres.

Cette définition l'oppose point par point à l'athérosclérose. La sclérose a des conséquences différentes sur la structure des 2 couches artérielles internes. L'intima est épaissie de manière concentrique par un tissu fibreux dense et peu cellulaire, d'aspect hyalin. La média, au contraire, est amincie avec une raréfaction et une désorganisation des cellules musculaires lisses, noyées dans un réseau très dense de collagène. De plus, la média est souvent calcifiée de manière diffuse (médiacalcoose de Mönckeberg), ce qui peut rendre les artères visibles à la radiographie sur de longues portions, voire sur l'ensemble de leur trajet. Ces calcifications extensives artérioscléreuses sont à distinguer des calcifications des plaques athéroscléreuses qui, elles, sont focales. Souvent considérée comme une dégénérescence banale de la paroi artérielle, liée au vieillissement, l'artériosclérose a pourtant des conséquences pathologiques sérieuses : dans sa forme dilatante, au niveau des artères de gros calibres (comme l'aorte et ses premières branches), l'affaiblissement de la média contribue à la formation d'anévrismes ; dans sa forme oblitérante, au niveau des artères de plus petit calibre (comme les artères de jambe), l'épaississement diffus de l'intima aboutit à une réduction importante de la lumière artérielle qui peut déterminer l'occlusion sans participation athéromateuse ou thrombotique visible [61]. Bien que relevant toutes deux de l'artériosclérose, ces deux formes ne procèdent sans doute pas de mécanismes identiques. En particulier, la forme dilatante implique probablement une anomalie métabolique de la matrice collagéno-élastique de la média artérielle (défaut qualitatif ou quantitatif de production, ou excès de destruction, pouvant tous deux avoir un substratum génétique) qui ne paraît pas exister dans la forme oblitérante. Le diabète ne s'associe pas à une incidence accrue des anévrismes artériels.

3. Nature de la macro-angiopathie diabétique [130]

La macro-angiopathie est souvent considérée comme une forme accélérée et aggravée de l'athérosclérose, ce qui range le diabète parmi les grands facteurs de risque de la maladie, aux côtés de l'âge, du sexe masculin, de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie ou de la consommation de tabac. Divers arguments suggèrent pourtant que cette vision est incomplète : les études anatomiques (séries d'autopsies) n'ont pas démontré que la charge athéroscléreuse proprement dite est plus lourde dans

les artères diabétiques que dans les artères non diabétiques [7] ; l'angiopathie diabétique frappe à peu près également les deux sexes ; en dépit de multiples travaux, aucune explication biologique cohérente ne permet d'établir un lien formel entre le diabète et l'athérosclérose ; la caractéristique clinique la plus frappante de l'angiopathie diabétique est sa diffusion, avec une prédominance sur les artères de petit calibre (comme celles des jambes) qui sont peu affectées par l'athérosclérose [61]. Sans nier une participation substantielle de l'athérosclérose à la macro-angiopathie (le diabète ne protège certainement pas contre l'athérosclérose à laquelle la majorité des humains sont sujets), il est donc légitime de se demander si une bonne part n'en est pas liée à une atteinte artérielle autre qu'athéroscléreuse.

Il existe une analogie anatomique, radiologique et clinique frappante entre 3 formes d'artériopathie : celle des sujets âgés, celle des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique, et celle des sujets diabétiques. Dans les 3 cas, une athérosclérose qu'on peut qualifier de standard s'associe à une artériosclérose oblitérante majeure, particulièrement apparente au niveau des membres inférieurs, avec pour conséquence une gravité nettement accrue des maladies ischémiques.

Après des décennies passées à explorer les seuls liens entre le diabète et l'athérosclérose une approche nouvelle de la macro-angiopathie diabétique est en train de se dessiner : les malades diabétiques, autant que les non diabétiques, sont sujets à l'athérosclérose ; la sévérité particulière de leur artériopathie viendrait du fait qu'une artériosclérose oblitérante extensive s'ajoute à l'athérosclérose pour en favoriser les conséquences ischémiques.

De multiples mécanismes contribuent à la pathologie vasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Les muscles squelettiques sont résistants à l'insuline, ce qui diminue l'utilisation du glucose et des acides gras libres, entraînant une hyperglycémie et une augmentation des taux d'acides gras libres circulants. Pour faire face à cette insulino-résistance, le pancréas augmente sa production d'insuline, à l'origine d'une hyperinsulinémie elle-même facteur de risque pour l'angiopathie.

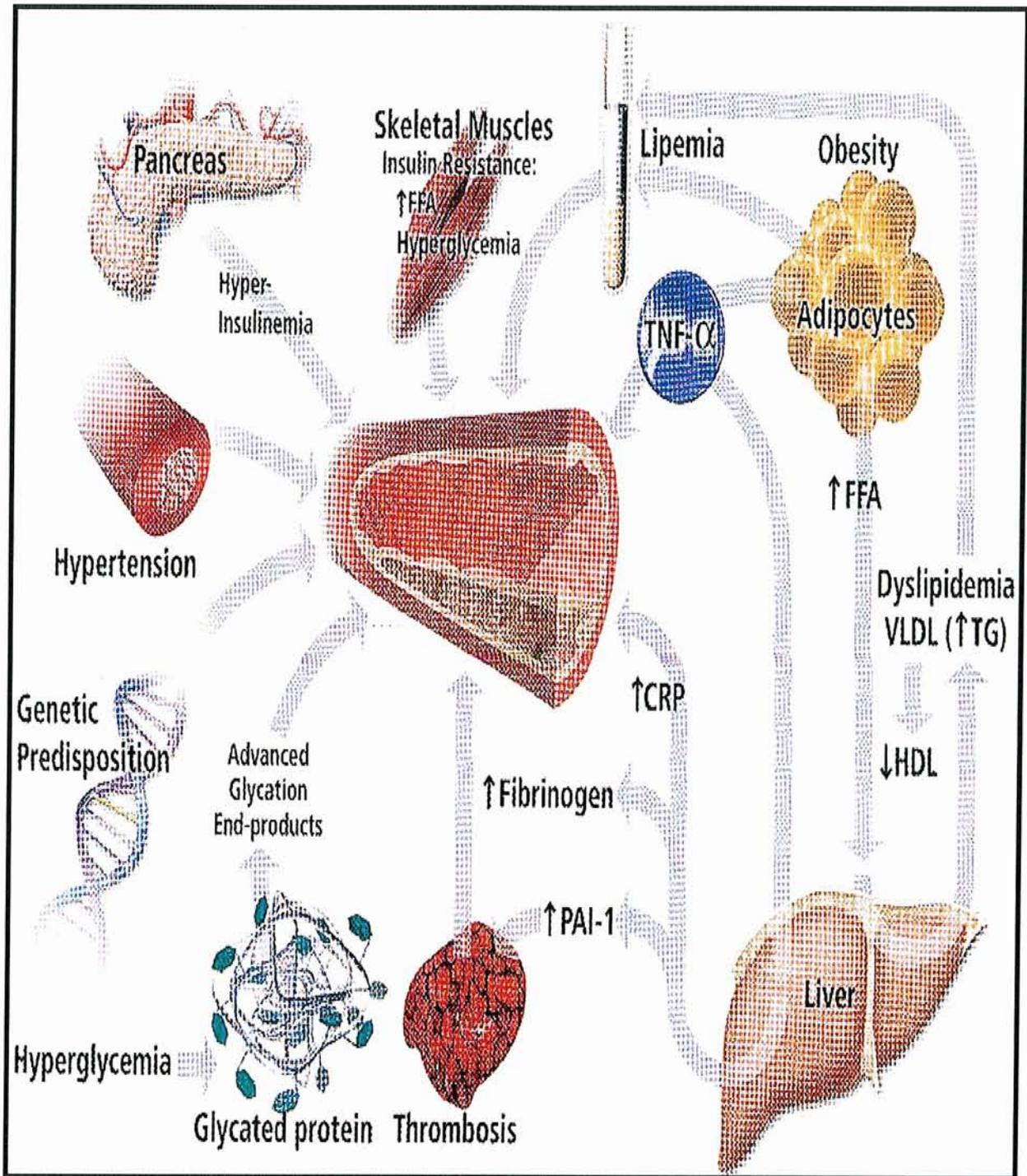


FIGURE 10-Mécanismes physiopathologiques de l'atteinte vasculaire chez le diabétique (d'après Circulation, volume 2, numéro 4, décembre 2002)

La graisse abdominale entraîne une élévation du flux d'acides gras libres à travers la circulation portale. Cet excès d'acides gras libres conduit à l'hyperproduction de particules de lipoprotéines riches en triglycérides dont les VLDL. Une diminution du HDL accompagne cette hypertriglycémie caractéristique du diabète de type 2. En plus de cette augmentation des triglycérides, les patients diabétiques semblent avoir une réaction accentuée

à l'apport de graisses alimentaires conduisant à une hyperlipidémie post-prandiale, qui se traduit par la présence d'un surnageant crémeux au niveau d'un tube de plasma.

Les adipocytes libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, qui, non seulement a des effets cellulaires directs entrant dans le processus d'athérogénèse, mais qui peut aussi entraîner la production par le foie de substances comme la protéine-c-réactive (un indicateur indépendant du risque cardiovasculaire et de la survenue d'un diabète), le fibrinogène (entraînant une augmentation des phénomènes de thrombose) et un inhibiteur de la fibrinolyse appelé PAI-1.

Le syndrome pluri-métabolique inclut souvent une hypertension artérielle, facteur de risque bien connu de l'athérogénèse.

Des facteurs génétiques jouent également un rôle dans le diabète de type 2 et dans l'athérosclérose.

Finalement, la formation de produits avancés de la glycation à partir de macromolécules glyquées fait intervenir les RAGE (récepteurs aux produits avancés de la glycation) et constitue le stimulus inflammatoire auquel réagit la paroi artérielle des patients diabétiques.

CHAPITRE III
INTERET DU CONTROLE GLYCEMIQUE
ET DES AUTRES FACTEURS DE RISQUE
VASCULAIRE ET INTERET DU SUIVI DU
DIABETIQUE

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études épidémiologiques devenues maintenant références ont démontré le bénéfice d'un équilibre glycémique correct sur la survenue et le développement des complications vasculaires chez les sujets diabétiques. Le contrôle des facteurs de risque vasculaire associés est également indispensable.

La réduction de la morbi-mortalité nécessite aussi un suivi rigoureux du patient diabétique et un dépistage précoce des complications . Ainsi, nous présenterons les recommandations actuelles de l'ALFEDIAM et de l'ANAES.

I. Intérêts de l'équilibre glycémique

A.L'étude DCCT

Le DCCT(Diabetes Control and Complications Trial) est une étude multi-centrique incluant 1441 patients diabétiques de type 1 âgés de 13 à 39 ans dans 29 centres aux Etats Unis et au Canada [56].

L'étude s'est déroulée sur 6,5 ans en moyenne de 1983 à 1993, et comparait l'effet d'un traitement anti-diabétique intensif versus conventionnel au sein de deux populations de patients diabétiques insulino-dépendants indemnes ou non de rétinopathie diabétique (notés prévention primaire ou secondaire), sur la survenue et l'évolution de complications microangiopathiques.

| | Prévention primaire | | Prévention secondaire | |
|---|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| | Traitement Intensif | Traitement Conventionnel | Traitement Intensif | Traitement Conventionnel |
| Rétinopathie diabétique | non | non | oui | oui |
| Nombre injections /j | 3 à 4 | 1 à 2 | 3 à 4 | 1 à 2 |
| Nombre de glycémies capillaires /j | > 2 | 1 | > 2 | 1 |
| Education en Diabétologie | Poussée | Basique | Poussée | Basique |
| Consultation avec Diabétologue | Mensuelle | Tous les 3 mois | Mensuelle | Tous les 3 mois |

1. DCCT et Rétinopathie

Il existe une diminution du risque de rétinopathie diabétique de 76% en prévention primaire et de 54% de l'évolution en prévention secondaire, dans le groupe intensif.

Une réduction de 10% de l'HbA1c passant de 8 à 7,2%, diminue le risque de rétinopathie diabétique de 45% pour le traitement intensif versus 43% pour le traitement conventionnel [56].

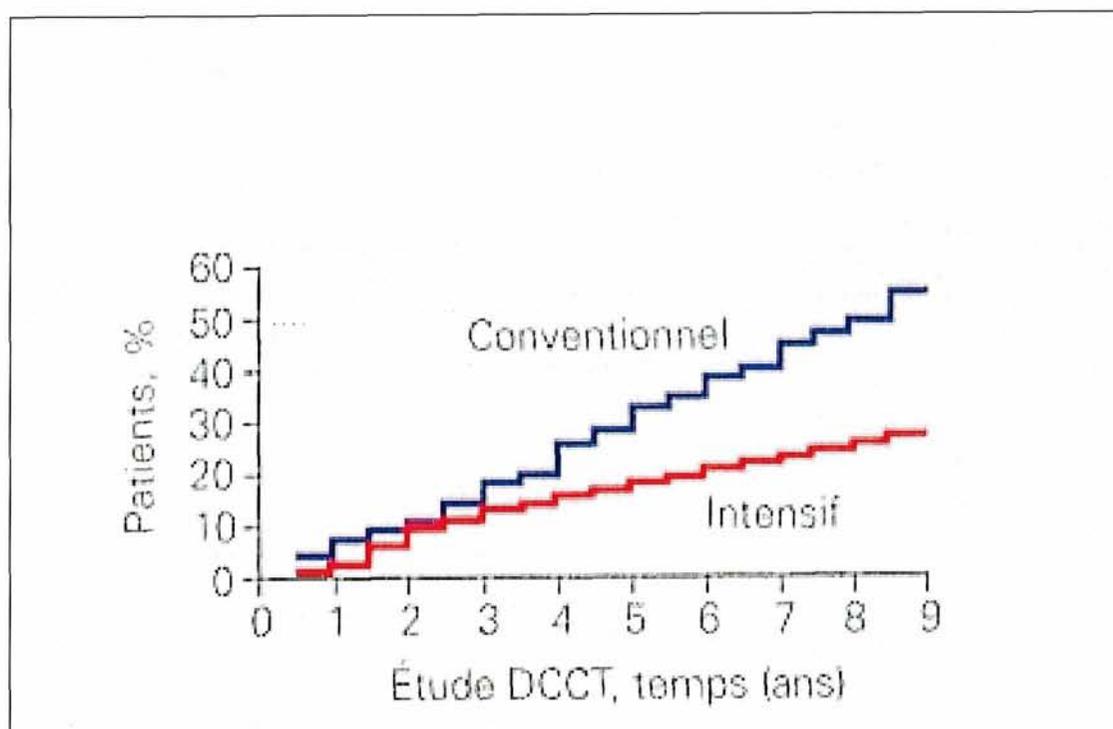


Figure 11a-Incidence cumulée de la progression de la rétinopathie

L'étude du DCCT n'a pas montré de valeur seuil d'HbA1c permettant un risque zéro d'apparition de rétinopathie.

2. DCCT et Néphropathie

Lors du traitement intensif, le risque d'apparition d'une microalbuminurie (> 30mg/24h) est de 34% (p=0,04) dans le groupe prévention primaire, et de 43% dans le groupe prévention secondaire [56].

Le risque de macroalbuminurie (> 300mg/24h) est réduit quant à lui de 54% (p=0,01), en prévention secondaire.

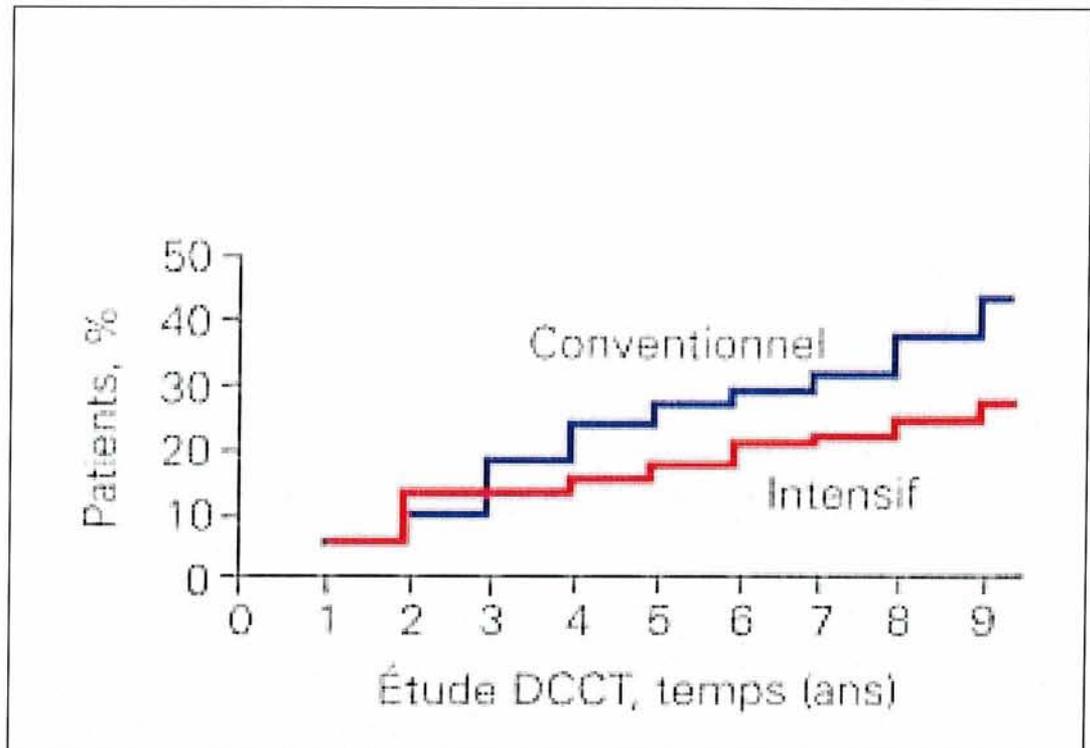


Figure 11b-Incidence cumulée de la microalbuminurie

3. DCCT et neuropathie

En prévention primaire, le risque de neuropathie est diminué de 69% ($p=0,006$) dans le groupe intensif, et de 57% ($p<0,001$) en prévention secondaire.

4. DCCT et Hypoglycémie

Le nombre d'hypoglycémies sévères (nécessitant l'intervention d'une tierce personne) est majoré dans le groupe traitement intensif, (65% vs 35%).

L'antécédent d'un coma hypoglycémique est plus prédictif d'une récurrence d'hypoglycémie sévère qu'une valeur basse d'HbA1c.

B. L'étude UKPDS

L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a permis d'obtenir plusieurs éléments précieux définissant une meilleure prise en charge du patient diabétique de type 2 :

- Comment traiter le diabète de type 2 au mieux
- Comment prévenir les retentissements du diabète de type 2 :

- Effet du traitement intensif de la glycémie
- Effet du traitement intensif de la pression artérielle
- Les traitements du diabète présentent- t-ils des inconvénients

L'étude a inclus environ 4000 patients dont le diagnostic de diabète de type 2 avait été récemment posé. Ces patients ont été suivis 12 ans (10,7 ans en moyenne), l'HbA1c initiale moyenne était de 9,1% [62].

Le schéma très simplifié de l'étude est :

| Pour la Glycémie | Traitement conventionnel | Traitement Intensif |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Objectifs | Maintenir GAJ < 15 mmol/l (2,7 g/l) | Maintenir GAJ < 6 mmol/l (1,1g/l) |
| Moyens | Régime seul ± Metformine | Sulfamides et/ou Insuline |
| Pour la Pression artérielle | Traitement conventionnel | Traitement Intensif |
| Objectifs | Maintenir PA < 154/87 mm Hg | Maintenir PA < 144/82 mm Hg |
| Moyens | Autre traitement anti-hypertensif | IEC et/ou Béta bloquants |

GAJ : Glycémie à jeun ; PA : Pression Artérielle ; IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de Conversion

1. Epidémiologie des complications

- Au moment du diagnostic, un patient sur deux avait déjà une complication liée au diabète, avec une HbA1c moyenne = 9,1% [7,5-10,7].
- A l'inclusion, 39% des patients étaient hypertendus, 6.5% avaient une microalbuminurie comprise entre 50 et 300mg/l
- Chez 30% des patients, au moins une complication est survenue après 10 ans de suivi, en plus de celles déjà présentes
- Quelque soit le groupe, à 12 ans de suivi [62] :
 - 22% des patients ont développé au moins une complication macroangiopathique (IDM, AVC ou angor)
 - 12,8% des patients ont fait un infarctus de myocarde (IDM)
 - 4,2% un accident vasculaire cérébral (AVC)
 - 12% des patients ont eu besoin d'une photo coagulation rétinienne ou ont eu une hémorragie intra-vitréenne
 - 0,7% des patients ont développé une insuffisance rénale
 - 1,1% des patients ont subi une amputation d'une partie du membre inférieur

2. Rôle de l'hyperglycémie dans la survenue des complications du diabète de type 2

- L'incidence des complications microvasculaires est exponentielle avec une valeur seuil d'HbA1c à 7% environ, mais il n'y a pas de valeur seuil pour la survenue des complications macrovasculaires.
- Dans le groupe traitement intensif de la glycémie, une baisse de 0,9% de l'HbA1c est associée à une réduction à 10 ans de :
 - 12% de la survenue des complications toutes confondues (p=0.029)
 - 25% du retentissement microvasculaire (rétinopathie diabétique) (p=0.0099)
 - 33% de la microalbuminurie (p=0.000054)
 - 16% de l'infarctus du myocarde (p=0.052)

3. Rôle de la pression artérielle dans la survenue des complications du diabète de type 2

- L'augmentation de l'incidence des complications vasculaires est linéaire mais reste deux fois plus important pour les complications macroangiopathiques [63]
- La diminution de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique, induit une baisse de :
 - 24% des complications toutes confondues (p=0.0046)
 - 37% des complications microangiopathiques (p=0.0092)
 - 56% des maladies cardiaques

4. Rôle d'autres facteurs de risque dans la survenue des complications du diabète de type 2

Pour la survenue de maladie vasculaire périphérique, ont été identifiés comme facteurs de risque : l'âge, l'ethnie, le tabac (x 3,5), l'IMC, le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, les triglycérides, l'existence d'une albuminurie, la vitesse de sédimentation (> 13 mm).

C.L'étude STENO-2

L'étude STENO-2 inclut 160 patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie . Ils ont été randomisés entre un traitement conventionnel et un traitement intensif.

Le but du traitement intensif était :

- De maintenir l'hémoglobine glyquée en dessous de 6.5%,
- De maintenir la pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg,
- De maintenir le cholestérol inférieur à 4.5 mmol/l et les triglycérides inférieurs à 1.7 mmol/l.

Ces objectifs devaient être atteints à l'aide d'une modification du mode de vie et de multiples interventions pharmacologiques :

- Réduction des apports en lipides (<30% des calories totales) et en acides gras saturés (<10%).
- Exercice physique régulier (>30 min, 5 fois par semaine).
- Arrêt du tabagisme.
- Prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril 50 mg 2 fois/j) ou d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine 2 si l'IEC était contre-indiqué.
- Suppléments vitaminiques (250mg de vitamine C + 100mg de D-alpha-tocophérol + 400 micro grammes d'acide folique).
- Hypoglycémiant oraux, combinaison d'insuline et d'hypoglycémiant oraux voir insulinothérapie intensive.
- Statine et/ou fibrates selon le type d'hyperlipidémie.
- Aspirine

Les objectifs du groupe conventionnel étaient moins stricts.

Les objectifs du groupe intensif n'ont été que partiellement atteints puisque 15% des patients ont atteint l'objectif de contrôle glycémique, 50% l'objectif de pression artérielle systolique et près de 80% l'objectif de contrôle de l'hypercholestérolémie. Dans le groupe conventionnel ces objectifs étant respectivement atteints par moins de 5%, 20% et 25% des patients.

Après un suivi moyen de 7,8 ans, le nombre d'évènements cardiovasculaires (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, gestes de revascularisation, artériopathie des membres inférieurs) est significativement réduit dans le groupe intensif avec 24% d'évènements

dans le groupe intensif comparativement à 44% dans le groupe conventionnel. Le traitement de 5 patients pour 7,8 ans permet de prévenir un accident cardiovasculaire. Cette réduction du risque est supérieure à celle obtenue lors d'une intervention visant le contrôle d'un seul facteur de risque et s'associe à une réduction impressionnante des événements microvasculaires (néphropathie, rétinopathie et neuropathie autonome).

Le schéma de l'étude ne permet pas de savoir quelle intervention est la plus utile mais ces résultats confirment de nombreuses autres publications indiquant que le traitement optimal du diabète doit s'accompagner d'un contrôle agressif des différents facteurs de risque.

II. Intérêt du contrôle des autres facteurs de risque

A.HTA

1. Quels objectifs tensionnels ?

| | ANAES 2000 | OMS 1999 |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Tout hypertendu | < 140/90 | 130/85 à 120/80 |
| Hypertendu âgé | < 140/90 | < 140/90 |
| Diabète | < 140/80 | < 130/85 |
| Insuffisance rénale | < 130/85 < 125/75 si Pu > 1g/24h | < 130/80 |

Pu = protéinurie

Jusqu'à peu, les recommandations concernant le traitement de l'hypertension artérielle [1][64] reposaient, chez le diabétique de type 2, sur les conséquences logiques des observations épidémiologiques recueillies de façon prospective [11] et sur les résultats des essais thérapeutiques effectués dans la population des hypertendus tout venant, mais pas sur des essais concernant spécifiquement les diabétiques de type 2. Ces recommandations suggéraient, de façon arbitraire, de réduire la pression artérielle en deçà de 130/85 mmhg [1] ou 140/90 mmhg [64]. Aujourd'hui, nous disposons des résultats de l'essai HOT [65] d'une part, et de l'essai UKPDS [63] d'autre part.

a. L'essai HOT (Hypertension Optimal Treatment)

Cet essai a été mené chez des sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle et comportait deux types d'interventions sur le risque cardio-vasculaire global, menées selon un plan factoriel : efficacité et tolérance de l'administration d'aspirine versus placebo, et efficacité et tolérance d'une réduction de la Pression Artérielle Diastolique (PAD) en deçà de 3 niveaux prédéterminés : ≤ 90 , ≤ 85 , et ≤ 80 mmhg. Pourquoi réduire la PAD à des niveaux bas à très bas ? Pour tester si une réduction intensive en deçà des niveaux recommandés par l'OMS [66] procurait un bénéfice supplémentaire, ou si une telle réduction n'entraînait pas un risque supplémentaire : il avait été spéculé que la relation entre risque cardio-vasculaire et PAD dessinait une courbe en J [65]. Parmi les sujets inclus, un cinquième environ avait un diabète de type 2. Chez les sujets non-diabétiques, la réduction intensive de la PAD n'a pas apporté de bénéfice, ni de risque supplémentaire. Par contre, chez les diabétiques de type 2, le bénéfice défini par la réduction du risque a été proportionnel à l'objectif tensionnel assigné, que ce soit pour le risque cardio-vasculaire global, ou pour chacun de ses constituants (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque). Il est à noter que, dans cette étude, le médicament antihypertenseur utilisé en première intention a été la fêlodipine, un anticalcique de la classe des dihydropyridines de longue durée d'action.

b. L'essai hypertension dans l'essai UKPDS

L'essai UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a été conçu pour estimer si le contrôle strict de la glycémie procure un bénéfice clinique aux diabétiques de type 2 [63]. En 1987, une sous-étude a été mise en place chez les diabétiques inclus dans l'étude UKPDS ayant par ailleurs une hypertension permanente ($\geq 160/95$ mmhg). Un objectif était de tester l'intérêt d'un contrôle strict de la pression artérielle (objectif $< 150/85$ mmhg) par rapport à un contrôle moins strict (objectif $< 180/105$ mmhg) en utilisant, pour obtenir un contrôle strict, soit du captopril, soit de l'atenolol en première intention. Dans le groupe où les objectifs tensionnels étaient moins stricts, les médicaments utilisés en première intention étaient des diurétiques ou des antagonistes calciques. Le résultat obtenu a été une différence de 5 mmHg pour la PAD et de 10 mmHg pour la PAS. Le bénéfice obtenu pour le contrôle strict de la pression artérielle a été une réduction du risque de survenue des événements cliniques attribuables au diabète de 24 %, soit un bénéfice environ 2 fois supérieur à celui obtenu par une stratégie de contrôle strict de la glycémie. Une baisse de 10 mmHg de la PAS permettrait de réduire de 12% les décès liés au diabète ainsi que les infarctus du myocarde, de 19% les accidents vasculaires cérébraux et de

13% la survenue d'une atteinte microvasculaire. On peut noter que le contrôle strict de la pression artérielle permet d'éviter non seulement des événements cardio-vasculaires, mais aussi des complications spécifiques au diabète (oculaires et rénales) [62].

Des résultats de l'étude HOT et de l'étude UKPDS - Hypertension, il ressort que les recommandations concernant les objectifs tensionnels à rechercher chez un diabétique de type 2 [6][7] doivent être révisés ; il est probable qu'un objectif de pression artérielle $\leq 130/80$ mmHg est recommandable aujourd'hui.

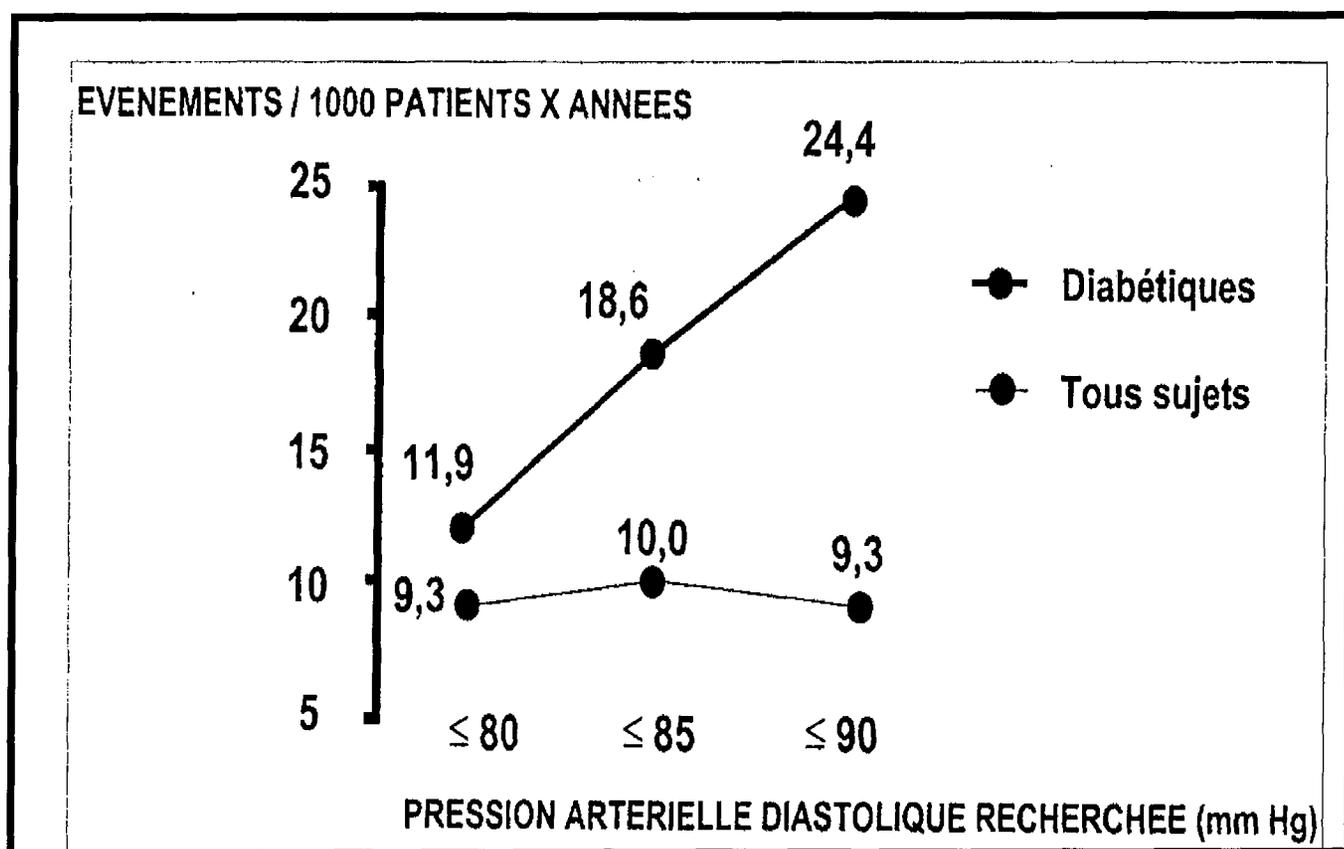


FIGURE 17.-Résultats de la HOT Study : relation entre le nombre d'évènements cardiovasculaires majeurs observés et l'objectif tensionnel assigné.

2. Quels médicaments utiliser ?

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Seuil de traitement : PA > 140/90 mmHg• Toutes classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites en monothérapie.• Monothérapie en première intention recommandées : |
| <ul style="list-style-type: none">- Diurétiques à doses modérés- Bêtabloquants (cardiosélectifs)- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion |
| <ul style="list-style-type: none">• En cas d'échec d'une monothérapie : associations |
| <ul style="list-style-type: none">- Antagonistes calciques- Antagonistes des récepteurs AT1- Antihypertenseurs centraux- Alpha bloquants |
| <ul style="list-style-type: none">• Prise en charge hygiéno-diététique du patient diabétique de type 2. |

B. Dyslipidémie

Depuis 1988, plusieurs essais d'intervention conduits dans la population générale ont clairement démontré que la diminution du LDL cholestérol s'accompagnait d'une réduction du risque cardiovasculaire.

Il a été clairement établi lors des essais d'intervention que, en cas de diabète, les statines avaient un effet hypolipidémiant relatif identique à celui qui était obtenu chez les sujets non diabétiques avec un effet puissant sur le cholestérol LDL [67]. Cependant, lors du diabète, celui-ci n'est pas augmenté spécifiquement. Les anomalies qualitatives et quantitatives des lipoprotéines correspondent paradoxalement d'avantage au profil d'action des fibrates qu'à celui des statines en terme d'impact sur le profil lipidique. Peu d'études contrôlées ont comparé l'action des fibrates et des statines chez des diabétiques. Dans un travail bien conduit qui comparait gemfibrozil et simvastatine, le fibrate a montré un effet plus puissant sur la triglycémie (-45 % vs -15 %), l'effet hypotriglycémiant de la statine était plus prononcé en cas d'hyperlipidémie mixte (-25 %) et moindre en cas d'hypercholestérolémie (-10 %). L'augmentation du HDL était plus importante avec le fibrate (+15 % vs +5 %). En revanche, la statine induisait une diminution beaucoup plus marquée du LDL-cholestérol (-40 % vs -5 -10 %) [68].

Il existe donc un double paradoxe puisque les fibrates corrigent plus spécifiquement les anomalies lipidiques au détriment d'un effet moindre sur le cholestérol LDL et les statines abaissent puissamment le LDL-CT alors qu'il ne s'agit pas de l'anomalie lipidique prépondérante [69]. Toutefois les études d'intervention récentes qui ont le plus clairement montré un bénéfice des hypolipémiants en prévention cardiovasculaire concernent essentiellement les statines.

Seuls trois des sept grands essais de prévention cardiovasculaire par les statines comportaient un nombre de diabétiques permettant une analyse en sous-groupe mais de surcroît leur puissance est réduite par des effectifs limités.

- Lors de l'étude 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), 202 diabétiques ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'insuffisance coronarienne documentée ont été inclus. Ils présentaient une hyperlipidémie mixte (Cholestérolémie totale (CT) : 6,7 mmol/l et une hypertriglycémie modérée (TG) : 1,7 mmol/l). Le risque d'événement cardiovasculaire majeur a été franchement diminué (RR : 0,48 ; IC : 95% 0,27-0,92 ; p=0,002). L'incidence des complications cardiovasculaires des diabétiques traités par simvastatine a été réduite à un niveau inférieur à celle observée chez les sujets non diabétiques prenant le placebo [70]. Des résultats similaires ont été publiés secondairement, en considérant l'ensemble des sujets ayant une glycémie anormale (glycémie > 1,10 g/l) (RR = 0,58 ; IC : 95% 0,42-0,81 ; p=0,001).
- Lors de l'essai CARE (Cardiovascular Adverse Risk Examination) qui testait la pravastatine en prévention secondaire, 586 diabétiques ont été inclus [71]. Il s'agissait de sujets normocholestérolémiques (LDL-CT= 1,36 + ou - 0,14 g/l) modérément hypertriglycémiques (TG =1,6 + ou - 0,6 g/l) et hypoalphalipoprotéïnémiques (HDL-CT= 0,37 + ou - 0,09g/l). Le risque relatif de complications cardiovasculaires en considérant le critère principal a eu tendance à diminuer diminué (RR: 0,87 ; non significatif) et de façon moins franche que ce qui était observé chez les sujets non diabétiques (RR :0,73 ; p=0,004). En employant un critère combinant l'ensemble des événements, la réduction était significative (RR : 0,75 ; p=0,05) et du même ordre que celle qui était observée dans la population non diabétique (RR :0,77 ; p=0,001).

- Au cours de l'essai LIPIDS (prévention secondaire employant la pravastatine à la dose de 40 mg), 782 diabétiques ont été randomisés [72]. Il s'agissait de malades pouvant être hypertriglycéridémiques (TG < 4,5 g/l) et normo ou hypocholestérolémiques (CT 1,5-2,7 g/l). Une tendance à une diminution du risque relatif de complications cardio-vasculaires a été observée (RR : 0,81 IC 95 % 0,79-1,1).

Une méta-analyse des trois essais précédents portant sur les résultats issus des publications en considérant le critère combiné qui associe l'ensemble des événements correspondant à la morbi-mortalité cardiovasculaire montre une diminution du risque relatif (RR : 0,75 ; IC : 0,63-0,88) . Son amplitude est identique à celle qui est observée dans la population générale (RR : 0,75 ; IC : 0,70-0,80). Toutefois en considérant uniquement le critère infarctus et mortalité cardiovasculaire la diminution du risque n'est plus significative. Le nombre dérisoire de diabétiques inclus lors des études de prévention primaire WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) [73] (pravastatine) et AFCAPS/TEXCAPS (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [74] (lovastatine) interdit toute analyse dans ce type de situation.

Les données à propos des fibrates chez les diabétiques sont fragmentaires. Lors de la Helsinki Heart Study [75], 135 diabétiques seulement ont été inclus dans cet essai de prévention primaire, comparant le gemfibrozil au placebo. Il s'agissait de diabétiques de type 2, ayant une dyslipidémie mixte franche (CT 7,5 mmol/l - TG 2,7 mmol/l). Cependant le petit nombre de diabétiques inclus n'a pas fourni à l'étude une puissance statistique pertinente. Une diminution non significative du risque relatif de morbi-mortalité cardiovasculaire a été observée (RR 0,3 ; IC 0,06 - 1,46). Un sous-groupe de 600 diabétiques a été inclus lors de l'étude VAHIT qui consistait à tester l'impact du gemfibrozil en prévention secondaire chez des sujets ayant un LDL cholestérol bas (< 1,1 g/l) une hypertriglycéridémie modérée (< 3 g/l) et un HDL cholestérol bas < 0,4 g/l. Une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire (RR : 0,66 IC 1,01-0,57) a été observée, identique à celle constatée dans la population non diabétique.

C. Tabagisme

Plusieurs études longitudinales et transversales ont montré de façon constante que le tabagisme a un impact sur le développement et la progression de la micro albuminurie et sur l'altération de la fonction rénale à la fois chez les diabétiques de type 1 et de type 2 [28]. En comparaison

avec les non-fumeurs, et après contrôle de l'HbA1c, les fumeurs ont un risque d'albuminurie multiplié par 2,2. D'autres études documentent l'association tabac-neuropathie et, moins systématiquement, le développement d'une rétinopathie dans le diabète de type 1 et de type 2 [28].

Les risques de mortalité sont associés aux antécédents et à la durée de l'imprégnation tabagique [32]. Comparé aux non fumeurs, le risque de mortalité chez les fumeurs se réduit à l'arrêt du tabac, mais les risques persistent encore plusieurs années après et dépendent de la durée de l'imprégnation. Cette étude souligne l'importance de cesser de fumer le plus tôt possible dans l'évolution du diabète.

Deux études récentes [33][34] confirment ces faits en montrant que le tabagisme constitue un facteur de risque indépendant pour le diabète de type 2, facteur de risque qui peut être modifié. Après l'arrêt du tabagisme, les sujets prennent du poids et par la suite le risque de diabète augmente, mais, à longue échéance, les avantages de l'arrêt du tabagisme l'emportent sur les effets indésirables de la prise de poids initiale.

D. Autres facteurs de risque

Parmi les autres facteurs de risque évoqués dans le chapitre I, nous évoquons les travaux concernant l'hyperhomocystéinémie.

Concernant l'hyperhomocystéinémie, un travail récent de Schnyder et coll. établit l'intérêt d'une intervention pharmacologique [114]. Ces auteurs montrent, dans une cohorte de sujets ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire, qu'une supplémentation orale en folates diminue les taux sanguins d'homocystéine par rapport au placebo, et réduit de manière significative la survenue des resténoses vasculaires (19,6% versus 37,6%). On note également dans cette étude qu'un traitement actif par folates diminue de manière globale le risque de survenue d'autres événements cardio-vasculaires au cours de 6 mois de suivi.

En pratique, le traitement de l'hyperhomocystéinémie repose sur l'administration orale d'acide folique isolément ou en association avec de la vitamine B6 et/ou B12 ; la dose d'acide folique à administrer se situe, selon les auteurs, entre 1 et 5 mg par jour. Jacques et coll. démontrent l'efficacité d'un enrichissement diététique en folates dès la dose de 140mcg/100 g de produits céréaliers. Cet enrichissement de l'alimentation en folates réduit la prévalence de l'hyperhomocystéinémie de 18,7% à 9,8% [115].

III. Intérêts du suivi et du diagnostic précoce des complications

A. Complications microvasculaires

1. La rétinopathie

La rétinopathie est une complication du diabète pour laquelle le principe du dépistage précoce est acquis par toute la communauté médicale. En effet, tous les éléments justifiant un dépistage sont réunis :

- Fréquence élevée
- Pronostic fonctionnel mis en jeu par la pathologie
- Examen de dépistage caractérisé par son acceptabilité et son innocuité
- Possibilité d' un traitement curatif précoce et efficace.

a. Bénéfices du suivi et du dépistage précoce

Les modalités de traitement aussi bien pour empêcher ou retarder le début de la rétinopathie diabétique (RD) empêchent la perte de vision dans une grande proportion de patients diabétiques. Les études DCCT [56] et UKPDS [62] ont établi que le traitement intensif du diabète permettant d'obtenir un contrôle glycémique proche de la normo-glycémie peut empêcher et retarder la progression de la rétinopathie. Le traitement par photocoagulation laser peut également empêcher la perte de vision chez de nombreux patients avec une rétinopathie non proliférante ou proliférante grave et/ou un oedème maculaire [80].

b. Modalités de dépistage de la rétinopathie

En France, les recommandations de l'ALFEDIAM en 1996 [77] puis celles de l'ANAES en 1999 [78] préconisent une surveillance annuelle de la rétine par un examen du fond d'œil de tous les diabétiques. Or ,en 1999,une étude lancée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie a montré que seuls 39,3% des patients avaient consulté un ophtalmologiste dans l'année. Le pourcentage était plus élevé pour les patients suivis par un diabétologue : 58 ,6% contre 38% pour les médecins généralistes. L'objectif d'un examen annuel du fond d'œil devient d'autant plus difficilement réalisable que le nombre des diabétiques augmente alors que le nombre des ophtalmologistes décroît.

Pour contourner ces difficultés, la mise en place d'un dépistage de la RD par la photographie du fond d'œil est une alternative séduisante, déjà largement utilisée dans les pays du Nord de l'Europe. Une nouvelle technique permet de réaliser des photographies du fond d'œil sans dilatation préalable de la pupille avec une caméra. La numérisation des images autorise leur télétransmission vers un centre de lecture situé à distance, permettant une interprétation rapide par un lecteur ophtalmologique entraîné. La sensibilité de la méthode de dépistage est bonne (85%) avec une spécificité de l'ordre de 95% [79]. Peuvent ainsi être sélectionnés les patients porteurs d'une RD justifiant une prise en charge ophtalmologique. Le site de dépistage sera situé dans les services de diabétologie ou de médecine interne à forte orientation diabétologique. Les photographies seront télétransmises par un réseau sécurisé vers un centre de lecture validé ; les règles de confidentialité seront respectées (accord de la CNIL) et il faudra veiller à respecter également les règles de déontologie.

c. Traitements de la rétinopathie diabétique

Une des motivations principales pour dépister la rétinopathie diabétique est l'efficacité établie de la photocoagulation laser en empêchant la perte visuelle. L'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [80] fournit des résultats en faveur de l'avantage thérapeutique de la photocoagulation.

Chez les patients porteurs d'une RD proliférante, sur l'analyse de deux ans, il est apparu un avantage évident de la photocoagulation. Une perte d'acuité visuelle grave a été constatée chez 15,9% des yeux non traités contre 6,4% des yeux traités. L'avantage était le plus grand parmi les patients dont l'évaluation de départ avait retrouvé des caractéristiques à haut risque (principalement néovascularisation ou hémorragie intra-vitréenne). Dans le groupe des yeux non traités avec caractéristiques à haut risque, 26% ont progressé vers la perte visuelle grave contre 11% des yeux traités. L'avantage de la photocoagulation était beaucoup plus faible en cas d'absence de caractéristiques à haut risque. Etant donné le risque d'une perte modeste d'acuité visuelle et de rétrécissement du champ visuel après photocoagulation laser panrétinienne, une telle thérapie a été principalement recommandée pour des yeux présentant des caractéristiques de haut risque.

D'autres résultats de l'ETDRS indiquent que, si un suivi soigneux peut être organisé, la photocoagulation pan-rétinienne n'est pas recommandée en cas de rétinopathie non proliférante minime ou modérée. Si la rétinopathie est plus grave, la photocoagulation pan-rétinienne devrait être indiquée, et habituellement ne devrait pas être retardée, surtout au stade

de rétinopathie proliférante. Chez des patients présentant un diabète de diagnostic tardif avec une rétinopathie non proliférante grave ou proliférative, le risque de perte visuelle grave et de vitrectomie est réduit de 50% par la photocoagulation laser.

En conclusion, le traitement par photocoagulation laser dans l'étude ETDRS était salubre en réduisant le risque de perte visuelle, mais généralement non salubre en cas d'acuité déjà diminuée. Cet effet préventif et le fait que les patients avec une rétinopathie proliférante ou un œdème maculaire peuvent être asymptomatiques, fournissent un argument fort pour un programme de dépistage de la rétinopathie diabétique.

2. La néphropathie

a. L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique

Le signe le plus précoce de la néphropathie est une excrétion urinaire d'albumine ($>$ ou $=$ 30 mg/jour ou 20 μ g/min), désignée sous le nom de microalbuminurie. La présence de cette microalbuminurie définit la néphropathie incipiens.

Sans intervention spécifique, 80% des sujets diabétiques de type 1 et qui développent une microalbuminurie soutenue ont une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine de 10-20% par an pour atteindre le stade de la néphropathie manifeste ou de l'albuminurie clinique ($> =$ 300 mg/24 h ou $> =$ 200 μ g/min) en 10-15 ans, avec un développement parallèle de l'hypertension artérielle [81]. Une fois que la néphropathie manifeste est installée, sans intervention spécifique, le taux de filtration glomérulaire diminue progressivement pendant plusieurs années jusqu'à une valeur fortement variable d'un individu à un autre (2 à 20 ml/min). L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) se développe chez 50% des diabétiques de type 1 dans un délai de 10 ans et dans plus de 75% des cas dans un délai de 20 ans.

Une proportion plus élevée d'individus atteints de diabète de type 2 ont une microalbuminurie et ou une néphropathie manifeste peu de temps après le diagnostic de leur diabète, parce que le diabète est réellement présent pendant de nombreuses d'années avant que le diagnostic soit fait mais aussi parce que la présence de l'albuminurie peut être moins spécifique de la présence d'une néphropathie diabétique. Sans intervention spécifique, 20 à 40% des patients diabétiques de type 2 ont une évolution du stade de la microalbuminurie vers la néphropathie manifeste. 20 ans après le début de la néphropathie manifeste, seulement 20% auront progressé vers l'IRCT

[81]. Une fois que le taux de filtration glomérulaire commence à s'altérer, les valeurs atteintes sont encore fortement variables d'un individu à l'autre, mais globalement ils ne sont pas différents des patients porteurs d'un diabète de type 1. Cependant, le risque plus élevé de mortalité par coronaropathie associée dans la population diabétique de type 2 qui est plus âgée, peut empêcher la progression de la néphropathie vers l'IRCT. Du fait des progrès diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine cardio-vasculaire, plus de patients diabétiques de type 2 peuvent survivre assez longtemps pour développer une insuffisance rénale.

En plus d'être la manifestation la plus précoce de la néphropathie, l'albuminurie est un marqueur de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires qui sont considérablement accrues chez les patients diabétiques.

Ainsi, la présence d'une microalbuminurie est un marqueur de risque de maladie cardio-vasculaire et justifie des interventions afin de réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire (par exemple, abaissement du taux de LDL-cholestérol, traitement anti-hypertenseur, arrêt du tabagisme, pratique d'un exercice physique, etc.). En outre, des études semblent suggérer que l'abaissement du cholestérol puisse également réduire le niveau de protéinurie.

b. Le dépistage par l'albuminurie

La recherche de microalbuminurie devrait être effectuée dès le diagnostic chez les patients ayant un diabète de type 2. Par contre, le diabète de type 1 étant généralement diagnostiqué précocement, la recherche de microalbuminurie chez ces patients pourrait être commencée après 5 ans d'évolution de la maladie. Les études suggèrent que la durée pré-pubertaire du diabète peut être importante dans le développement des complications microvasculaires ; cet élément est à prendre en compte afin d'individualiser ces recommandations.

Après un dépistage initial et en l'absence de microalbuminurie, une recherche de microalbuminurie devrait être effectuée annuellement.

La recherche de microalbuminurie peut être effectuée par trois méthodes:

- 1) mesure du rapport albuminurie sur créatininurie à partir d'un échantillon d'urine
- 2) recueil des urines de 24 heures : mesure simultanée de l'excrétion urinaire d'albumine et de la clairance de la créatinine
- 3) recueil des urines de la nuit ou de 4 heures

La micro albuminurie se définit par :

- Albuminurie > 30mg/24 heures
- Albuminurie > 20 μ g/min sur un prélèvement de 24 heures
- Rapport albuminurie/créatininurie > 30mg/g.

Le déséquilibre glycémique aigu, l'exercice, les infections de l'appareil urinaire, l'hypertension artérielle sévère, et un épisode fébrile aigu peuvent causer des augmentations passagères de l'excrétion urinaire d'albumine.

Si les analyses pour la recherche de micro albuminurie ne sont pas aisément disponibles, une recherche par bandelette réactive peut être effectuée, puisqu'elle montre une sensibilité acceptable (95%) et une bonne spécificité (93%) si elle est effectuée par un personnel qualifié [81]. Puisque les bandelettes réactives indiquent seulement la concentration et ne la corrigent pas par rapport à la créatinine comme le fait le rapport albuminurie/créatininurie, elles sont sujettes à des erreurs possibles en cas de modifications de la concentration urinaire. Tous les résultats positifs obtenus par des bandelettes réactives devraient être confirmés par des méthodes plus spécifiques. Il existe une variabilité de jour en jour dans l'excrétion d'albumine ; ainsi, au moins deux prélèvements sur trois réalisés en six mois doivent être positifs avant de conclure à la présence d'une micro albuminurie. Un algorithme pour le dépistage de la micro albuminurie est proposé [81] :

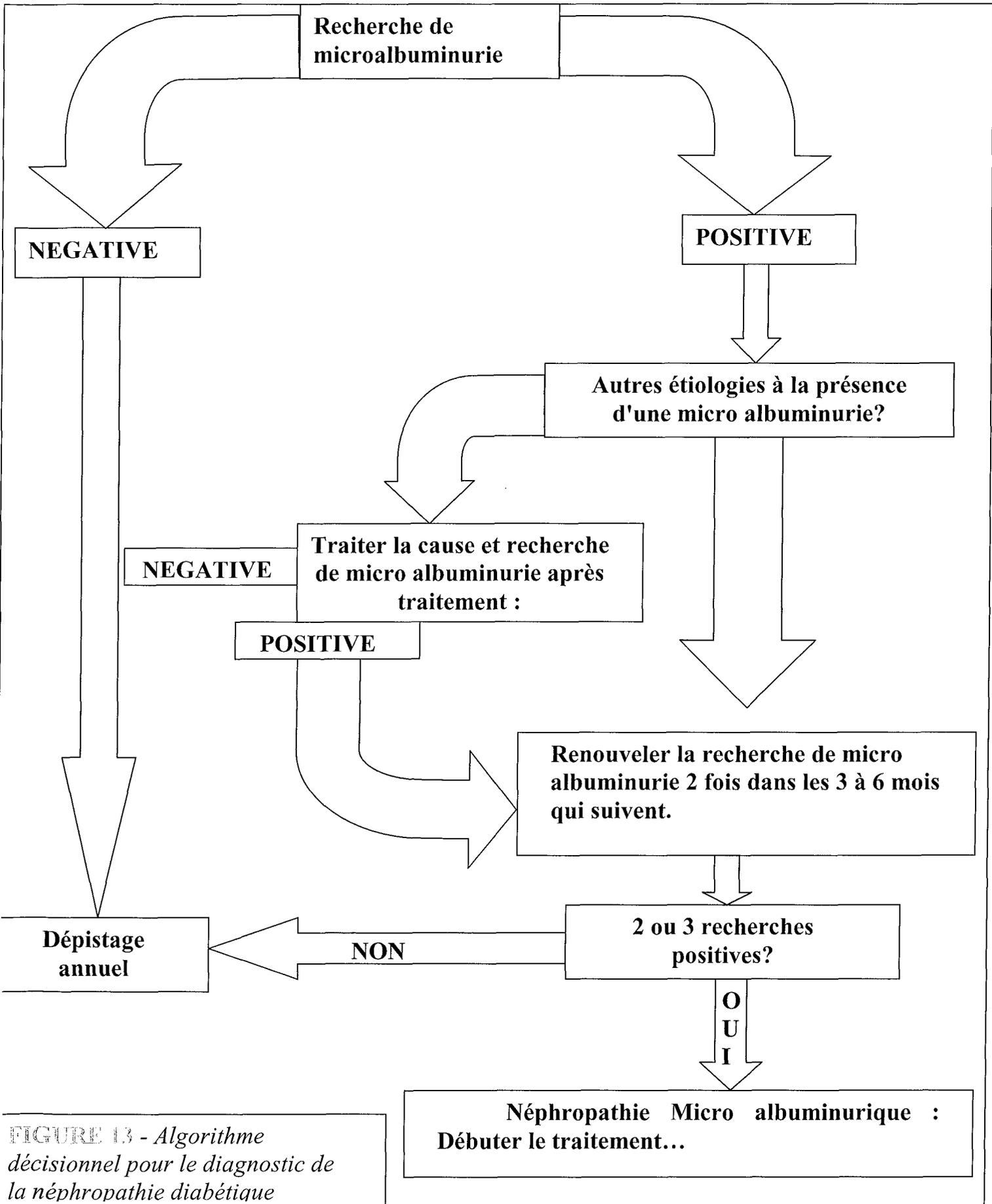


FIGURE 13 - *Algorithme décisionnel pour le diagnostic de la néphropathie diabétique*

Le rôle de l'évaluation annuelle de la micro albuminurie est moins clair après le diagnostic de micro albuminurie, l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et le contrôle de la tension artérielle. Beaucoup d'experts recommandent la poursuite de la surveillance pour évaluer la réponse à la thérapie et la progression de la maladie. En plus de l'évaluation de l'excrétion urinaire d'albumine, l'évaluation de la fonction glomérulaire est importante dans les patients présentant une néphropathie diabétique.

c. Traitement médical

□ Traitement anti-hypertenseur

Chez les patients diabétiques de type 1, l'hypertension artérielle est habituellement provoquée par la néphropathie diabétique et évolue parallèlement à la micro albuminurie.

L'hypertension artérielle systolique et diastolique accélèrent nettement la progression de la néphropathie diabétique, et le traitement antihypertensif peut diminuer considérablement la chute du débit de filtration glomérulaire. Le traitement antihypertensif peut, de manière significative, augmenter l'espérance de vie médiane chez les patients diabétiques de type 1, avec une réduction de la mortalité de 94 à 45% et une réduction du recours à la dialyse et à la transplantation de 73 à 31% après 16 ans d'évolution de la néphropathie manifeste [81].

Selon les recommandations actuelles (OMS 1999, ANAES 2000), l'objectif tensionnel pour les patients diabétiques en dehors de la grossesse, d'âge ≤ 18 ans doit diminuer la tension artérielle et la maintenir < 130 mmHg de systolique et < 80 mmHg de diastolique.

Un aspect important du traitement initial comporte également des modifications du style de vie, telles que la perte de poids, la réduction d'apport en sel et en alcool, la pratique d'un exercice physique régulier.

Au stade de la néphropathie incipiens, plusieurs traitements ont démontré leur efficacité dans la prévention de l'aggravation de la micro albuminurie et de la survenue d'une insuffisance rénale :

- Dans le diabète de type 1, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont les plus étudiés :

- Dès 1993, Lewis [82] avait prouvé que le captopril (75 mg) prévenait l'aggravation de la néphropathie au stade de la protéinurie ou de l'insuffisance rénale modérée.
 - L'étude EUCLID [83] a démontré l'effet favorable du lisinopril (10 à 20 mg) sur l'évolution de la néphropathie incipiens.
- Dans le diabète de type 2, 3 études récentes (Lancet 2001) ont affirmé l'intérêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AAII) :
- Les études PRIME [84] et RENAAL [85] ont montré que l'irbesartan (300 mg) et le losartan (50 à 100 mg) prévenaient l'aggravation de la néphropathie incipiens chez le diabétique hypertendu.
 - L'étude IDNT [86] a prouvé que l'irbesartan (75 à 300 mg) était supérieur à l'amlodipine (2,5 à 10 mg) pour prévenir le doublement de la créatininémie et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale chez le diabétique hypertendu, indépendamment de l'effet sur la pression artérielle.

Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sont évidemment nécessaires, notamment en début de traitement par IEC ou AAII.

Aucune étude n'a démontré clairement l'intérêt des IEC en prévention primaire de la néphropathie.

Au stade de l'insuffisance rénale ou en présence d'une sténose de l'artère rénale les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont le plus souvent contre indiqués ou utilisés à faible dose et sous étroite surveillance. Le diurétique le plus utilisé à tous les stades reste le furosémide.

A terme, 50% des diabétiques requièrent une polythérapie anti-hypertensive. Les associations assurant une synergie et une efficacité maximum sont:

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + diurétiques
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion + inhibiteurs calciques

□ Mesures associées

La quasi normo-glycémie obtenue par pompe à insuline permettrait, après deux ans, de prévenir l'apparition de la néphropathie diabétique clinique.

Les régimes pauvres en protéines (0,6 à 0,8 g/kg/jour) ont abouti à des résultats un peu discordants sans doute du fait de la mauvaise compliance de certains sujets à ces régimes.

D'autres mesures thérapeutiques complémentaires sont en cours d'investigation : modificateurs de l'activité plaquettaire, de la viscosité sanguine, hypolipémiants (notamment les statines qui ralentiraient l'évolution de la néphropathie diabétique), inhibiteurs des prostaglandines et inhibiteurs de l'aldose-réductase.

L'arrêt du tabagisme est recommandé chez tous les patients.

Comme dans toute néphropathie, il faut proscrire les traitements potentiellement néphrotoxiques : AINS et anti-COX2, produits de contraste iodés, aminosides.

En conclusion, il est fondamental de dépister annuellement l'apparition de la néphropathie diabétique afin d'instituer précocement les traitements permettant de prévenir son aggravation (IEC dans le diabète de type 1, AAI dans le diabète de type 2).

B. Complications macrovasculaires

1. La coronaropathie diabétique

Les études épidémiologiques sont concordantes, la maladie coronarienne est la principale cause de morbi-mortalité dans la population diabétique. Un infarctus du myocarde représente 30 à 40 % des décès dans cette population à risque, les maladies cardiovasculaires environ 60 %. Dès 1979, l'étude de Framingham [87] objective le lien entre diabète et maladie coronarienne, avec une surmortalité cardiovasculaire principalement due à la mortalité coronarienne. Les études ultérieures confirmeront ce lien. Les premiers événements coronariens sont en général plus graves dans la population diabétique. La mortalité à 8 jours, 1 mois, 1 an suite à un infarctus est très nettement augmentée chez le patient diabétique. Le diabétique de type 2 sans antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) a un risque d'IDM très élevé, rejoignant celui d'un patient non diabétique ayant déjà présenté un IDM [57]. Des résultats récents viennent confirmer ces données. Parmi des patients ayant un angor instable ou un infarctus sans onde Q, le pronostic à 2 ans du patient diabétique est médiocre. Le pronostic du diabétique sans antécédent cardiovasculaire est le même que celui du non-diabétique avec antécédents cardiovasculaires [88].

Cet aspect sévère de la coronaropathie chez le diabétique peut s'expliquer par des lésions plus diffuses (en particulier avec un excès de sténoses modérées), par des facteurs locaux d'aggravation de ces lésions d'athérosclérose (perturbations du bilan lipidique ou d'hémostase, plus fréquentes chez le diabétique) et aussi par le caractère plus souvent silencieux de la maladie coronarienne, sur une longue durée d'évolution.

Un absence de la classique douleur d'angine de poitrine est fréquente chez le diabétique avec une entrée brutale dans la maladie coronarienne, par un infarctus du myocarde ou une mort subite. La physiopathologie du caractère silencieux est encore à ce jour mal connue, la présence d'une neuropathie liée au diabète ou une altération de la microcirculation sont les facteurs les plus couramment avancés. Dépister dans un premier temps, puis traiter correctement les diabétiques atteints d'ischémie myocardique silencieuse (IMS) représentent des enjeux majeurs de la prise en charge cardiovasculaire des patients diabétiques, et ce afin d'améliorer leur pronostic.

Dépister systématiquement tous les patients diabétiques représenterait un coût bien trop élevé, il est donc nécessaire de définir quels sont les diabétiques à dépister et quelle est la démarche diagnostique à observer pour détecter une IMS.

a. Pronostic du dépistage d'une IMS chez un diabétique

Du fait de sa prévalence élevée, un dépistage de l'IMS dans la population diabétique est donc nécessaire. Cependant, ce dépistage ne peut être recommandé que si l'IMS représente un facteur certain de pronostic péjoratif et si un traitement peut être proposé.

Peu d'études prospectives ont observé à ce jour le pronostic à moyen et long terme d'une IMS chez le patient diabétique et aucune étude n'a encore évalué le bénéfice potentiel d'un traitement de ces lésions silencieuses.

A partir du registre CASS, Weiner [89] a étudié la survie sur 6 années de 1434 patients dont 113 diabétiques, qui présentaient tous une coronaropathie prouvée par la coronarographie. La survie des patients avec une ischémie myocardique silencieuse était moins bonne chez le diabétique que chez le non-diabétique (respectivement 59 versus 82 %, $p < 0,001$). La présence de signes cliniques de maladie coronarienne ne modifie pas les statistiques de survie à 6 ans (soit 50 % chez le diabétique, 79 % chez le non-diabétique). Une étude prospective récente [90] démontre le mauvais

pronostic de l'IMS chez 158 diabétiques de type 2 asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire (au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires) ou pauci-symptomatiques. Le dépistage d'une IMS est effectué par une scintigraphie au thallium couplée à l'effort ou au dipyridamole. Après un suivi moyen de 23 mois, les facteurs prédictifs d'un événement cardiaque majeur sont : l'âge, un ECG de repos anormal, une micro albuminurie, l'inaptitude à l'effort et plus de deux défauts à la scintigraphie. Ces études n'évaluent pas le pronostic de l'IMS chez les diabétiques strictement asymptomatiques.

Dans une étude multicentrique prospective, 404 diabétiques asymptomatiques ont été dépistés par épreuve d'effort ou scintigraphie myocardique, sans coronarographie [91]. Les événements cardiaques majeurs sont significativement plus fréquents parmi les patients avec un dépistage IMS positif (odds ratio = 2,79, IC à 95 % = 1,54 à 5,04).

Dans cette population, comparée à celle avec un dépistage IMS négatif, un nombre d'événements cardiaques majeurs très élevés (26,3 % versus 6,2%, $p < 0,02$) ainsi qu'une surmortalité cardiaque (10,5 versus 0,6 %, $p < 0,05$) sont observés, malgré le traitement à visée cardiologique. L'âge, l'artériopathie périphérique, une protéinurie et une dyslipidémie sont les facteurs prédictifs d'événements cardiaques majeurs à 2 ans.

Ces résultats, qui tendent à prouver le mauvais pronostic de l'IMS chez le diabétique, renforcent la nécessité d'améliorer la prise en charge de patients avec une coronaropathie silencieuse.

b. Quels patients dépister ?

Afin d'améliorer le pronostic coronarien des diabétiques, il est logique de proposer un dépistage de coronaropathie silencieuse. Il est impossible, principalement pour des raisons économiques, de dépister une éventuelle IMS chez tous les patients diabétiques. Il est donc nécessaire de cibler une population à haut risque.

Les données de la littérature mettent en évidence différents facteurs de risque d'IMS : une rétinopathie, une artériopathie périphérique, une néphropathie... Toutes les études ne sont pas strictement concordantes mais ces variations dans les résultats sont certainement liées à l'hétérogénéité des populations étudiées. Un chiffre mérite d'être largement souligné : un homme sur cinq diabétique de type 2 est porteur de lésions coronariennes silencieuses [92].

A ce jour, il est donc encore difficile de définir clairement quels sont les diabétiques à dépister. Le dépistage d'une IMS devrait être systématique chez tous les patients atteints d'artériopathie périphérique. Une artériopathie apparaît comme facteur de risque majeur dans différentes études [92][93]. Nesto, en particulier, montre que 57 % des diabétiques "artériopathes" présentent une IMS sur des données scintigraphiques [93]. Chez les hommes diabétiques de type 2, le dépistage devrait être large compte-tenu de la haute prévalence de l'IMS dans cette population. Chez les femmes, il pourrait être restreint à celles qui ont une rétinopathie et/ou une néphropathie et/ou des antécédents cardiovasculaires familiaux et/ou plus de deux facteurs de risque cardio-vasculaire. La présence d'une neuropathie autonome cardiaque doit renforcer l'indication de dépistage. Les Recommandations de l'ALFEDIAM [94], publiées en 1995, ont édicté des critères de dépistage assez larges, qui seront probablement à affiner sur des données plus récentes. La rentabilité du dépistage pour la détection de sténoses coronaires significatives est alors inférieure à 15 % [91]. L'ADA (American Diabetes Association) a émis des recommandations de dépistage peu différentes en 1998 [95].

TABLEAU 5a : Résultats du dépistage systématique d'une IMS par coronarographie dans une population de 203 patients diabétiques, selon le type de diabète et le sexe.

| STENOSES CORONARIENNES | |
|-------------------------------|---------------|
| Diabète de type 1 | 4,2% |
| Hommes | 2,3% (1/44) |
| Femmes | 7,4% (2/27) |
| Diabète de type 2 | 12,7% |
| Hommes | 20,9% (14/67) |
| Femmes | 3,4% (2/59) |

TABLEAU 5b : Indications de recherche d'une IMS chez un patient diabétique (d'après les recommandations de l'ALFEDIAM, 1995).

- ⇒ Artériopathie périphérique.
- ⇒ Micro albuminurie ou protéinurie.
- ⇒ Un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, dyslipidémie, tabagisme sévère et ancien décès prématuré de cause cardiovasculaire chez un proche parent.
- ⇒ Age supérieur à 65 ans.

TABLEAU 5c : Indications de recherche d'une IMS chez un patient diabétique (d'après les recommandations de l'ADA, 1998).

- ⇒ Artériopathie des membres inférieurs ou athérome carotidien.
- ⇒ Reprise d'une activité sportive chez un patient sédentaire de plus de 35 ans.
- ⇒ Deux ou plus facteurs de risques cités ci-dessous en sus du diabète :
 - Cholestérol total > 2,40g/l, LDL > 1,60g/l ou HDL < 0,35 g/l.
 - Tension artérielle > 140/90 mmHg.
 - Tabagisme.
 - Histoire familiale de coronaropathie précoce.
 - Micro ou macro albuminurie.
- ⇒ Présence d'une neuropathie autonome cardiaque (sous réserve d'un âge de plus de 35 ans et d'une durée d'évolution supérieure à 25 années).

c. Comment dépister une IMS chez le diabétique ?

Le dépistage repose dans un premier temps sur des méthodes non-invasives, quatre examens peuvent permettre de dépister une maladie coronaire : l'enregistrement Holter rythmique, l'épreuve d'effort, la scintigraphie myocardique et l'échographie de stress.

La coronarographie est l'examen de référence, elle permet d'affirmer le diagnostic de maladie coronaire et de poser l'indication thérapeutique éventuelle.

➤ QUELLES TECHNIQUES DE DÉPISTAGE UTILISER ?

□ Enregistrement Holter rythmique

L'enregistrement Holter rythmique sur 24 heures représente actuellement un examen diagnostique sans intérêt compte-tenu de sa faible sensibilité et spécificité.

□ Epreuve d'effort

Une épreuve d'effort est la plus simple des techniques et la moins onéreuse (prix de 80 € environ). Elle n'est interprétable que si elle est démaquillée (arrêt de tout traitement à potentiel anti-angineux depuis un délai suffisamment long), avec un niveau d'effort suffisant (90 Watts) et une

fréquence cardiaque suffisante (au moins 85 % de la fréquence maximale théorique pour l'âge).

Il faut remarquer que l'épreuve d'effort peut se révéler impossible chez le diabétique, surtout de type 2, en raison d'une obésité massive, d'une HTA sévère, d'une amputation d'un membre inférieur, d'une artériopathie, d'une neuropathie ou d'une incapacité physique à l'effort... Des troubles de la conduction à l'ECG de repos ne permettent pas la pratique d'un ECG d'effort.

□ Scintigraphie myocardique

La scintigraphie est précédée d'une épreuve d'effort qui est sensibilisée par la persantine lorsque l'effort atteint est insuffisant ou si l'effort est non réalisable. Elle doit aussi être démaquillée et un de ses écueils est représenté par son coût élevé (entre 382 et 534 €). Ses contre-indications sont représentées par l'asthme, une insuffisance respiratoire obstructive et une sténose carotidienne très serrée. Dans la population diabétique, ses performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) sont tout à fait comparables à celles de la population non diabétique (sauf pour l'IVA proximale) [96].

Chez le diabétique strictement asymptomatique, aucune étude n'a comparé les résultats des tests fonctionnels par rapport à l'épreuve de référence que représente la coronarographie. Il est en effet difficile éthiquement de pratiquer une coronarographie systématique à des patients asymptomatiques. Un travail fut effectué chez 59 diabétiques paucisymptomatiques sur le plan coronarien ou asymptomatiques mais avec des perturbations de l'ECG de repos [97]. Ces patients ont bénéficié de 3 tests fonctionnels et d'une coronarographie. Les résultats (Tableau 6) montrent une faible performance du holter, une sensibilité et une spécificité légèrement meilleures de la scintigraphie par rapport à l'épreuve d'effort.

□ Echocardiographie de stress

L'échographie de stress semble un examen prometteur chez le patient asymptomatique mais sa pratique est récente. Le stress le plus couramment utilisé est la dobutamine, ce type d'échographie nécessite un opérateur entraîné et représente un coût faible par rapport à une scintigraphie myocardique. Les premières données semblent l'évaluer plus spécifique mais moins sensible que la scintigraphie myocardique dans la population générale [98]. La faisabilité de la méthode a été testée chez le diabétique par l'équipe d'Elhendy [99]. Dans une population de 55 diabétiques

symptomatiques ayant bénéficié d'une coronarographie, une sensibilité de 81 % et une spécificité de 85 % de l'échographie de stress sont rapportées. Une échographie de stress reste encore à évaluer chez le diabétique dans le dépistage de l'IMS.

| | Holter | Epreuve d'effort | Scintigraphie |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| Sensibilité (%) | 25 | 75 | 80 |
| Spécificité (%) | 88 | 77 | 87 |
| Valeur prédictive positive (%) | 50 | 63 | 76 |
| Valeur prédictive négative (%) | 69 | 86 | 89 |

Tableau 6 : *Comparaison de la valeur diagnostique des différents tests non invasifs.*

- Score calcique coronaire

Le score calcique coronaire est actuellement en cours d'évaluation pour le dépistage de l'insuffisance coronarienne chez des patients asymptomatiques. Cette technique utilise les principes du scanner.

Un score est établi à partir de la taille et de la densité des lésions coronaires calcifiées. Un score égal à 0 signifie une probabilité de coronaropathie silencieuse inférieure à 5% ; un score supérieur à 400 signifie une probabilité supérieure à 90%.

➤ QUELLE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ?

La stratégie de dépistage d'une coronaropathie silencieuse préconisée dans les recommandations de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française d'Etudes du diabète et des Maladies Métaboliques) [94] en 1995 est la plus largement utilisée (Figure 14).

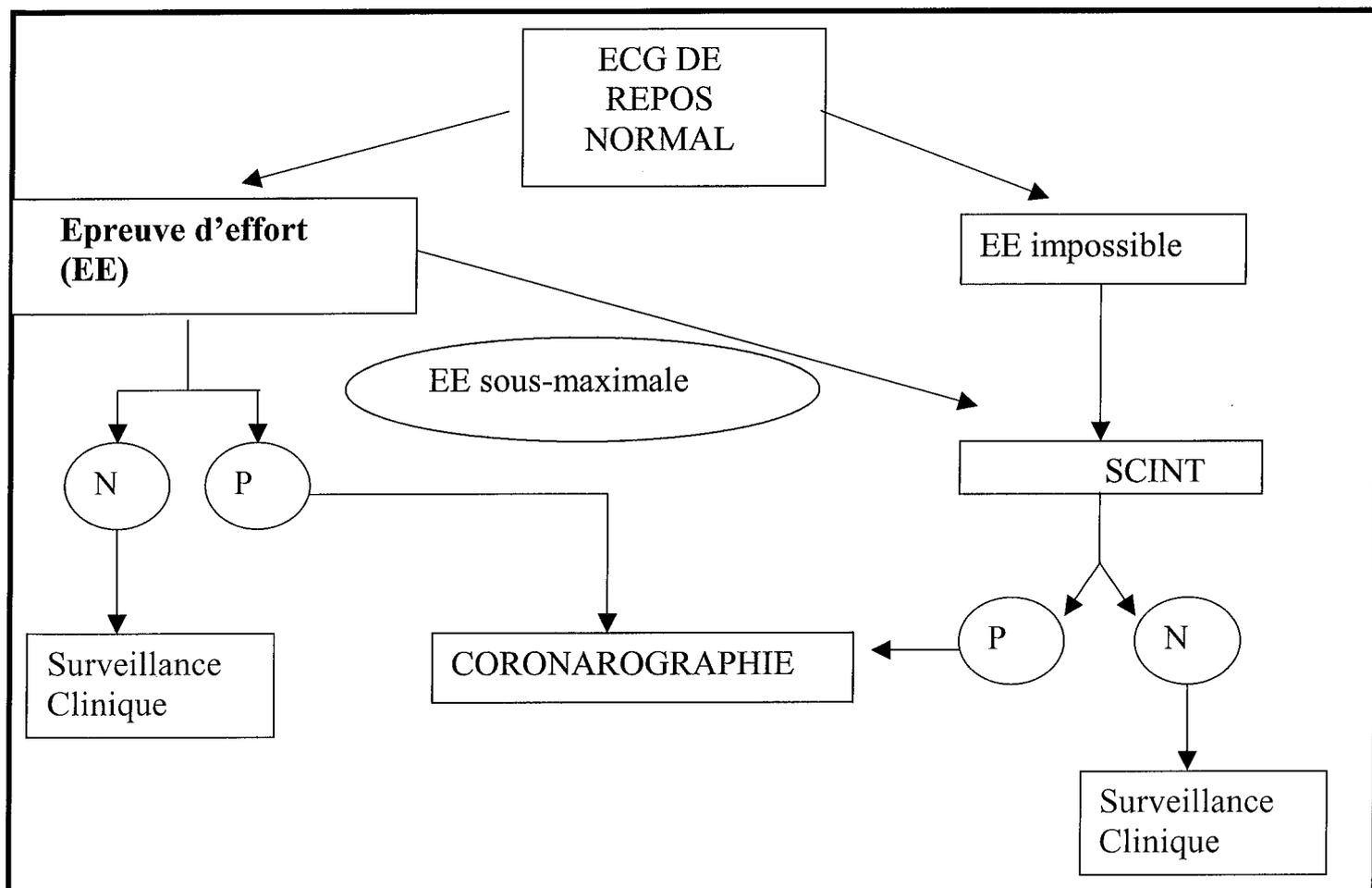


FIGURE 14 -Stratégie de dépistage de l'IMS (ALFEDIAM, 1995)

Elle comporte une épreuve d'effort de première intention.

Si l'épreuve d'effort est sous-maximale ou jugé impossible, une scintigraphie myocardique est effectuée. Un de ces tests fonctionnels positif implique une coronarographie, afin de poser le diagnostic d'IMS sur des sténoses coronariennes significatives.

La place de l'échocardiographie de stress dans l'arbre diagnostique reste à préciser.

d. Conclusion

La forte prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse et son mauvais pronostic chez le diabétique incitent à recommander le dépistage systématique de l'IMS chez tout diabétique à partir du moment où son niveau de risque cardiovasculaire est important. Une telle attitude n'est pas encore validée, peut-être parce que le niveau de risque à partir duquel une telle stratégie doit être proposée n'est pas encore défini. D'autre part, le traitement de la coronaropathie chez le diabétique est encore débattu : pontage, angioplastie transluminale avec ou sans pose de stent, traitement médical... Lorsque l'ischémie est silencieuse, faut-il appliquer les mêmes règles que dans la coronaropathie symptomatique ? Il n'existe pas à ce jour de consensus parmi les cardiologues. Une optimisation de la prise en charge métabolique (diabétologique et lipidique) semble impérative chez ces patients à coronaropathie silencieuse. Doit-on traiter ces patients avec les objectifs définis pour la prévention secondaire de l'infarctus chez le diabétique ? Aucune étude ne nous permet encore de répondre à ce jour.

2. L'artériopathie des troncs supra-aortiques

Les progrès de l'imagerie permettent dès maintenant de réaliser de manière non invasive le diagnostic et l'évaluation de la grande majorité des sténoses carotidiennes athéroscléreuse. La détection de la sténose repose essentiellement sur l'exploration ultrasonographique c'est-à-dire l'échographie Doppler couleur. Plusieurs études se sont intéressées à la mesure de l'épaisseur intima-média [116].

Le scanner hélicoïdal et l'angiographie par résonance magnétique sont utiles pour l'évaluation du degré de sténose.

L'intérêt du diagnostic précoce et du traitement chirurgical des sténoses carotidiennes asymptomatiques dans la population générale a été évaluée dans l'étude ACAS [118]. L'essai a été interrompu prématurément après 2,7 ans de suivi du fait d'une diminution significative du risque d'infarctus cérébral homolatéral à la sténose dans le groupe endarteriectomie : en projection à 5 ans, le risque calculé d'infarctus cérébral et de décès périopératoire était de 11% dans le groupe médical contre 5,1% dans le groupe chirurgical soit une réduction de risque relatif de 53% (IC : 22-72) ($p = 0,004$). Le bénéfice de la chirurgie devenait statistiquement significatif trois ans après l'intervention : il faut opérer 20 patients pour prévenir un infarctus cérébral à 20 ans.

Pour les sténoses symptomatiques, deux études ont été menées : NASCET [119] et ECST [117] . Le risque d'infarctus cérébral homolatéral à la sténose étant élevé dans les sténoses symptomatiques sévères (>70%), le bénéfice de la chirurgie, sous réserve d'une morbi-mortalité opératoire inférieure à 6%, est important : le nombre de patients à opérer pour prévenir un infarctus cérébral dans les deux ans qui suivent est de 6. Le bénéfice est moindre pour les sténoses symptomatiques comprises entre 50 et 70% : le risque d'infarctus cérébral n'est plus que de 22% à cinq ans et il faut opérer 15 patients pour prévenir un infarctus cérébral.

Un essai thérapeutique en cours, l'essai ACST, a pour objectif d'évaluer le bénéfice de la chirurgie des sténoses carotides asymptomatiques sévères. Il doit inclure 3200 patients avec un suivi post-opératoire de 3 à 5 ans. La concordance entre les explorations ultrasonores et l'angiographie intra-artérielle sera évaluée.

Il faut rappeler que le diabète est un facteur de risque établi d'infarctus cérébral, en grande partie, mais non exclusivement, du fait des facteurs de risque associés : le traitement anti-hypertenseur diminue le risque d'AVC de 44% chez les diabétiques non insulino-dépendants [63] ; en revanche la normalisation glycémique n'apporterait pas de bénéfice sur le risque d'AVC.

IV. Recommandations de l'ANAES [78]

Les tableaux 7 et 8 correspondent aux recommandations de l'ANAES concernant le suivi du patient diabétique de type 2 d'une part, et les objectifs lipidiques chez les diabétiques d'autre part.

| Catégories de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol | Valeur d'instauration du traitement médicamenteux en g/l (mmol/l) |
|---|---|
| Prévention primaire des diabétiques de type 2 sans autre facteur de risque | ≥ 1,90 (4,9) |
| Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant un autre facteur de risque | ≥ 1,60 (4,1) |
| Prévention primaire des diabétiques de type 2 ayant au moins deux autres facteurs de risque | ≥ 1,30 (3,4) |
| 1. Après mise en œuvre des mesures diététiques et/ou des mesures médicamenteuses visant à améliorer le contrôle glycémique ; | |
| 2. Facteurs de risque de maladie coronaire, à prendre en compte chez les sujets ayant une élévation du LDL-cholestérol : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • âge : homme de 45 ans ou plus, femme de 55 ans ou plus, ou femme ayant une ménopause précoce sans œstrogénothérapie substitutive ; • antécédents familiaux de maladies coronaires précoces (infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ; ou avant 65 ans chez la mère ou chez un parent féminin du premier degré) ; ou d'artériopathie quel que soit le siège ; • tabagisme en cours ; • hypertension artérielle (PA supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou traitement antihypertenseur en cours) ; • HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l) ; • taux des triglycérides > 2 g/l ; • présence d'une microalbuminurie. | |
| 3. Facteur protecteur : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,6 mmol/l) ; soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque. | |
| Valeurs du LDL-cholestérol calculées (si triglycérides < 4,5 g/l) ou mieux directement mesurées. | |

TABLEAU 7- Définition des anomalies du LDL-cholestérol justifiant une intervention médicamenteuse chez le diabétique de type 2, en prévention primaire

| Tous les 3-4 mois* | Une fois par an |
|---|---|
| Interrogatoire | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) • Observance du traitement • Autosurveillance glycémique (si prescrite) • Problèmes psychosociaux | <ul style="list-style-type: none"> • Éducation (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) • Observance du traitement • Autosurveillance glycémique (si prescrite) • Problèmes psychosociaux • Tabagisme ? • Évaluation complémentaire de la prise en charge de sa maladie par le patient : « Savez-vous quels sont les résultats du dépistage des complications ? », « Quand devez-vous être dépisté de nouveau ? » • Symptômes de complications cardio-vasculaires ou neurologiques • Pour les femmes en âge de procréer : contraception ou désir d'enfant ? |
| Examen clinique | |
| Examen clinique complet et en particulier : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Poids • Tension artérielle • Examen des pieds | <ul style="list-style-type: none"> • Examen des pieds : état cutané, neuropathie sensitive (monofilament Nylon ± diapason) • Réflexes ostéotendineux • Palpation des pouls • Recherche de souffles abdominaux, fémoraux, et carotidiens • Recherche d'une hypotension orthostatique • Examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau |
| Examens paracliniques | |
| <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c | <ul style="list-style-type: none"> • Examen par un ophtalmologiste • ECG de repos • Bilan lipidique à jeun : LDL, HDL, triglycérides et cholestérol total • Créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft • Protéinurie et hématurie, recherche d'infection par bandelettes urinaires • Si pas de protéinurie, recherche de microalbuminurie |
| Lors de la première visite d'un patient diabétique : | |
| — pour les patients dont le diabète est déjà connu : anamnèse du diabète, traitement actuel et résultats des bilans précédents ; | |
| — diabète nouvellement diagnostiqué : recherche de signes en rapport avec un diabète secondaire ; | |
| — pour tous : antécédents médicaux, traitements en cours, antécédents familiaux coronariens, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie, habitudes alimentaires et activité physique, statut socio-économique ; | |
| — diagnostic éducatif : « Que sait-il ? Quelles sont ses possibilités ? » | |
| * pour un patient équilibré. | |

TABLEAU 8-Suivi du diabétique de type 2

Il apparaît donc que le dépistage de la rétinopathie, de la néphropathie et de la coronaropathie chez le sujet diabétique font l'objet de consensus actuellement.

Cependant, des interrogations subsistent quant au dépistage et au diagnostic précoce de l'artériopathie des membres inférieurs chez ces sujets à haut risque vasculaire.

CHAPITRE IV
L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES
INFERIEURS DU DIABETIQUE

L'artériopathie des membres inférieurs du sujet diabétique a des particularités aussi bien épidémiologiques que cliniques. Elle se caractérise également par son pronostic : elle est la première cause d'amputation non traumatique en France, engendrant un coût humain et économique considérable. Devant le développement de nouvelles techniques d'imagerie médicale, il semble important de réfléchir à une nouvelle prise en charge diagnostique de l'artériopathie des membres inférieurs.

I. Définition

Nous rappelons ici la définition de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) correspond à l'expression aux membres inférieurs de la maladie athéromateuse.

Les critères de définition sont très hétérogènes :

- Cliniques :abolition d'un pouls, claudication intermittente, antécédent de gangrène ou d'amputation...
- Résultats d'examens radiographiques : présence d'une médiocalcose
- Résultats du Doppler continu artériel : altération des flux, chute des index de pression systolique...

La classification utilisée dans la population générale pour définir l'artériopathie des membres inférieurs est celle de Leriche et Fontaine :

-Stade I : stade infraclinique, patient asymptomatique, artériopathie découverte sur un souffle fémoral, diminution d' un pouls distal ou fortuitement par examen Doppler.

-Stade II : stade de la claudication intermittente survenant habituellement pour une distance identique appelée périmètre de marche

- stade II faible : périmètre de marche > 500 m
- stade II moyen : périmètre de marche compris entre 250 et 500 m
- stade II fort : périmètre de marche < 250 m

-Stade III : stade de la douleur de décubitus, correspond à une ischémie tissulaire survenant au repos

-Stade IV : stade des troubles trophiques sévères : ulcérations cutanées, nécrose digitale, gangrène.

La classification de Leriche et Fontaine apparaît peu adaptée pour évaluer la sévérité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les diabétiques, car elle est fondée sur une symptomatologie clinique trop souvent absente chez ces patients . La claudication intermittente est trouvée chez moins de 50% des diabétiques au moment où le diagnostic d'artériopathie est porté. Elle est surtout le fait des formes proximales et s'avère très rare dans les atteintes distales pures. L'absence de claudication est mise sur le compte de la neuropathie sensitive associée, qui atténue voire supprime, les phénomènes douloureux liés à l'ischémie. Une autre explication, plus rarement avancée, est que la symptomatologie douloureuse dépend de l'ischémie du ou des muscles hypovascularisés et que, dans les atteintes distales malgré une atteinte parfois sévère des axes jambiers, la claudication du pied serait rare du fait de la faible masse musculaire en jeu. Les douleurs de décubitus sont encore plus rares (5% des cas). L'absence de traduction clinique jusqu'à un stade évolué de la maladie est un facteur de gravité.

La définition de l'ischémie critique repose sur l'un des deux critères suivants :

- Douleurs ischémiques de décubitus, persistantes et récidivantes, ayant nécessité régulièrement un traitement antalgique adéquat de plus de deux semaines avec une pression systolique inférieure ou égale à 50 mmHg à la cheville et/ou inférieure ou égale à 30 mmHg à l'orteil
- Ulcérations ou gangrènes du dos du pied et des orteils avec une pression systolique inférieure ou égale à 50 mmHg à la cheville ou inférieure à 30 mmHg à l'orteil.

La notion d'ischémie critique définit un profil d'artérite dont le pronostic spontané est particulièrement grave, tant local que général :

- Amputations : 20% d'emblée, 25% un an plus tard
- Décès : 20% dans l'année et au moins 50% à 5 ans

La notion d'ischémie critique serait applicable à l'artérite diabétique, à cette nuance près que le critère "douleur" peut faire défaut du fait de la neuropathie associée.

II. Particularités cliniques de l'artériopathie du diabétique

L'artériopathie diabétique des membres inférieurs pourrait se définir par l'association d'une macroangiopathie (AOMI) et d'une microangiopathie. Ces lésions vasculaires peuvent être accompagnées par d'autres anomalies liées à la neuropathie diabétique. De plus, cette neuropathie peut supprimer les effets douloureux dus aux phénomènes ischémiques retardant ainsi l'expression clinique de l'atteinte artérielle.

Dans 50% des cas, l'état ischémique est révélé par des troubles trophiques, d'apparition spontanée ou secondaire à un traumatisme parfois minime.

L'apparition d'une gangrène peut être révélatrice non seulement de l'atteinte artérielle, mais également d'un diabète méconnu.

L'artérite des membres inférieurs apparaît plus précoce, plus fréquente et plus grave chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Le développement de l'angiopathie est lié, par ailleurs, à l'ancienneté du diabète [100]. Ainsi, dans l'étude réalisée à Rochester avant 1970, 8% des patients sont déjà atteints d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs au moment du diagnostic de diabète; l'incidence cumulée de l'artériopathie augmente avec l'âge et la durée du diabète, pour atteindre 45 % après 20 ans d'évolution du diabète.

Le diabète tend à égaliser le risque de complications vasculaires entre les deux sexes, alors que le rapport est de quatre hommes pour une femme pour les artériopathies athéromateuses liées à d'autres facteurs (tabac par exemple).

La femme diabétique apparaît touchée par l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec la même fréquence que l'homme du moins jusqu'à une certaine ancienneté de diabète. Dans l'étude Pittsburg [100], hommes et femmes diabétiques ont des fréquences similaires d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs jusqu'à 24 ans de durée de diabète alors que, au delà, la prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez les femmes augmente pour devenir 3 fois plus importante que chez les hommes après 30 ans de diabète (supérieure à 30% contre 11 %).

La localisation des lésions oblitérantes permet de distinguer des artériopathies proximales, distales ou mixtes [101].

- Formes proximales

Les formes proximales correspondent aux atteintes des gros troncs : iliaque, fémoral, poplité. Sur l'axe fémoro-poplité, les sténoses sont souvent multiples, étagées en chapelet, parfois couplées à des thromboses. Les artères collatérales sont fréquemment lésées jusqu'à thrombosées.

- Formes distales

Les formes distales impliquent les artères en dessous du genou. L'artériopathie distale est habituellement bilatérale et symétrique. Elle est considérée jusqu'à présent comme la forme la plus typique des artériopathies diabétiques. Les lésions siègent, le plus souvent, sur le tronc tibio-péronier ou sur les artères de jambe. Il est fréquent d'observer une oblitération de deux des trois artères de jambe, la vascularisation de la jambe et du pied reposant alors sur une seule artère.

- Formes mixtes

Les formes mixtes associent des lésions étagées sur l'ensemble des axes artériels des membres inférieurs. Certaines de ces formes résultent du développement multifocal de lésions qui vont évoluer simultanément ; d'autres associent des lésions jambières et une surcharge fémoro-poplitée.

Les artériopathies diabétiques se singularisent par des lésions, volontiers multifocales et bilatérales, dont le siège, de préférence distal, est considéré comme une des particularités les plus originales de l'affection. La rareté des localisations aorto-iliaques et la prédominance des atteintes jambières ont été documentées par artériographie par plusieurs auteurs [102].

Les patients qui ont une atteinte distale se caractérisent par l'ancienneté de leur diabète et par l'existence d'une neuropathie périphérique associée. En cas d'atteinte proximale les facteurs de risque artériel présents sont essentiellement le tabac et les dyslipidémies athérogènes.

III. Facteurs aggravants

A. Neuropathie diabétique et médiacalcosse

La fréquence de la neuropathie est très variable d'une étude à l'autre (0 à 93%), dépendant principalement des critères diagnostiques utilisés [103]. L'existence d'une neuropathie est un excellent élément de prédiction de survenue d'ulcère cutané, de maux perforants, de déformations (pied de Charcot) et d'amputation. Au moment du diagnostic d'un diabète, la prévalence de neuropathie cliniquement décelable est de 5 à 10%, et augmente avec la durée d'évolution de la maladie ; 50% après 25 ans dans l'étude de référence de Pirart qui a suivi 4500 patients de 1947 à 1973. Un meilleur contrôle glycémique est le seul traitement spécifique de la neuropathie diabétique [103].

La médiacalcosse consiste en une calcification de la média consécutive à l'atteinte du système nerveux autonome. De ce fait, les artères peuvent rester trop bien perceptibles alors que la vascularisation artérielle est de mauvaise qualité.

B. Troubles de la statique du pied

Ces troubles favorisés ou acquis par la neuropathie, lorsqu'elle est sévère (neuro-arthropathie de Charcot), contribuent à terme à la survenue de troubles trophiques qui peuvent s'infecter.

C. Association à l'infection

Le spectre des infections du pied diabétique est large, allant de l'infection cutanée à la gangrène extensive ou à la cellulite.

La plupart des infections sont polymicrobiennes, les germes les plus fréquents étant les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques, les bacilles gram négatifs et les anaérobies.

L'infection peut être particulièrement torpide sur une porte d'entrée minime, alors même qu'il existe déjà une atteinte osseuse (ostéomyélite ou ostéo-arthrite) qui aggrave considérablement le pronostic local.

Les infections fongiques (pied d'athlète) nécessitent une attention particulière. Elles sont fréquentes et contribuent à la survenue d'une surinfection bactérienne.

Il faut rappeler que l'hyperglycémie chronique altère les moyens spécifiques et non spécifiques de défense de l'organisme contre l'infection favorisant et accélérant ainsi le développement des processus infectieux.

IV. Notion de pied à risque

Comme nous l'avons vu précédemment, l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique est souvent accompagnée d'une atteinte nerveuse et d'une composante infectieuse. Nous avons également vu que la classification de Leriche et Fontaine est peu adaptée dans ce cas.

Soumis à des pressions et à des contraintes statiques et dynamiques, le pied du diabétique est particulièrement vulnérable, à haut risque de troubles trophiques, regroupés sous le terme général de "pied diabétique"[129].

Ainsi donc, plusieurs classifications adaptées à l'artériopathie diabétique et permettant de prendre en compte les atteintes neurologiques et infectieuses fréquemment associées, ont été proposées :

A. Grades de gravité des lésions du pied diabétique d'après Wagner

- Grade 0 : pas de lésion ouverte, mais présence possible d'une déformation osseuse ou d'hyperkératose
- Grade 1 : ulcère superficiel sans pénétration dans les tissus profonds
- Grade 2 : extension profonde vers les tendons ou l'os, les articulations
- Grade 3 : tendinite, ostéomyélite, abcès ou cellulite profonde
- Grade 4 : gangrène d'un orteil ou de l'avant-pied le plus souvent associée à une infection plantaire
- Grade 5 : gangrène massive du pied associée à des lésions nécrotiques et à une infection des tissus mous

B. classification du pied diabétique en 7 groupes

Elle a une signification pronostique vis à vis du risque d'amputation majeure et de la nécessité d'une procédure de revascularisation.

Son intérêt sur le pronostic général des patients (mortalité) reste à préciser (nécessité d'un recul suffisant)

- Stade 1 : pied neuropathique pur
- Stade 2 : pied infectieux pur
- Stade 3 : pied ischémique pur
- Stade 4 : pied neuropathique et infectieux
- Stade 5 : pied neuropathique et ischémique
- Stade 6 : pied infectieux et ischémique
- Stade 7 : pied neuropathique, infectieux et ischémique

V. Epidémiologie

Grâce aux travaux d'épidémiologie clinique, il est actuellement admis que la prévalence de l'AOMI est plus élevée chez le patient diabétique que chez le non diabétique.

Cependant, sa fréquence est difficile à établir chez le diabétique pour les raisons suivantes :

- Fréquence sous-estimée dans les études fondées uniquement sur les critères cliniques (claudication intermittente, antécédent d'amputation)
- Etudes le plus souvent transversales renseignant uniquement sur la prévalence de l'affection et non sur l'incidence cumulée de l'AOMI
- Critères diagnostiques utilisés

Selon la population diabétique concernée et les moyens diagnostiques mis en œuvre, la prévalence de l'artériopathie varie de 16 à 58%.

Dans l'étude de Framingham [87], l'incidence annuelle d'AOMI est de 1,15 % chez les diabétiques contre 0,44 % chez les témoins, soit un risque relatif multiplié par 2,7.

Dans la "Hoorn Study"[42], la prévalence est de 7,3% sur le critère d'index de pression systolique inférieur à 0,9 et de 19,6% si on y rajoute les anomalies du Doppler artériel continu des membres inférieurs.

VI. Morbi-mortalité

Une association entre diabète et artériopathie oblitérante des membres inférieurs est bien connue mais trop souvent encore négligée des

recommandations officielles. Pourtant, l'amputation de membre inférieur est la principale complication morbide chez le diabétique .

Les données récentes de l'essai UKPDS (United Kingdom Prospective Study) permettent mieux de cerner l'incidence des complications chez le diabétique [62] (Tableau 9). Ces données sont tout à fait en accord avec celles d'une étude finlandaise ; le risque d'amputation chez le diabétique est multiplié par 10,3 chez les hommes et 13,8 chez les femmes (incidence annuelle ajustée pour l'âge de 34,9/10000 chez les hommes diabétiques contre 3,4/10000 chez les témoins ; 23,9/10000 contre 1,7/10000 chez les femmes) [104].

| Complications liées au diabète | Fatales (%) | Fatales ou non (%) |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Infarctus du myocarde | 7,7 | 15,4 |
| Accident vasculaire Cérébral | 1,5 | 5,6 |
| Mort Subite | 1,1 | - |
| Cardiopathie Ischémique | - | 6,4 |
| Insuffisance Cardiaque | - | 3,0 |
| Amputation | - | 1,2 |
| Rénale | 0,3 | 0,9 |
| Cécité Monoculaire | - | 3,0 |
| Photocoagulation rétinienne | - | 8,4 |
| Hémorragie du vitré | - | 0,7 |

TABLEAU 9-*Incidences des complications chez le diabétique (UKPDS)*

Les données d'un registre finlandais réunissant 96197 cas de diabétiques retrouvaient également une fréquence d'amputation de 1,12 %. Les troubles trophiques des MI représentent 6 % de l'ensemble des hospitalisations des diabétiques. Les facteurs de risque d'amputation, après ajustement sur l'âge et le sexe, dans une cohorte de 1044 finlandais ayant un diabète de type 2 sont indiqués dans le tableau 10 [105].

Les données de la littérature retrouvent, chez les patients diabétiques, un taux de mortalité multiplié par 10 et un taux d' amputations multiplié par 5 [106].

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est présente chez 85% à 90% des patients amputés selon les études. Elle est logiquement responsable d'amputations dites majeures, en amont de l'avant-pied, et de reprises chirurgicales fréquentes. Outre un surcroît économique qui pose actuellement un véritable problème de santé publique, l'amputation, a fortiori si elle est majeure, entraîne une morbidité importante. Elle constitue

bien souvent l'élément pivot d'une perte d'autonomie progressive qui conduit à une mortalité anticipée.

Rappelons enfin que le diabète et/ou l'existence d'une AOMI sont deux situations à haut risque de complications cardiovasculaires. Sa fréquente association à une insuffisance coronarienne ou carotidienne domine le pronostic. Dans l'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), qui a suivi pendant 12 années 350000 hommes âgés de 35 à 57 ans, l'incidence annuelle de mortalité cardiovasculaire était de 8,5 pour mille chez les diabétiques (n=5 163) contre 2,3 pour mille chez les non diabétiques (n=342815). Après ajustement sur les autres facteurs de risque, le risque relatif de mortalité est multiplié par 3,1 [11]. Les incidences annuelles de cardiopathie ischémique chez l'artéritique, chez le diabétique et chez l'artéritique diabétique, dans l'étude de Framingham, sont indiquées dans le tableau 11 [87].

TABLEAU 10-*Risque relatif (RR) des facteurs associés à la survenue d'une amputation chez le diabétique.*

| | RR | IC 95% |
|---|-----------|---------------|
| Absence bilatérale des réflexes achilléens | 4.3 | (2.5-7.3) |
| Absence des deux pouls périphériques ou plus | 3.9 | (2.3-6.8) |
| Rétinopathie | 3.6 | (2.2-6.1) |
| Absence bilatérale de sensation vibratoire (diapason) | 2.7 | (1.6-4.7) |
| Glycémie à jeun > 13,4 mmol/l | 2.5 | (1.5-4.3) |
| HbA1c>10,7% | 2.4 | (1.4-4.0) |
| Souffle fémoral à l'auscultation | 2.1 | (1.1-4.0) |
| Cholestérolémie > 6,2 mmol/l | 1.8 | (1.3-3.2) |
| Existence d'une protéinurie | 1.3 | (1.1-1.6) |

TABLEAU 11-*Risque de cardiopathies ischémiques chez les sujets claudicants, diabétiques et claudicants + diabétiques par rapport aux témoins, dans l'étude de Framingham.*

| INCIDENCE ANNUELLE DE CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES (%) | | |
|--|---------------|---------------|
| | Hommes | Femmes |
| Témoins | 2.0 | 1.0 |
| Claudication Intermittente (CI) | 3.9 | 1.8 |
| Diabète | 3.1 | 2.6 |
| Diabète + CI | 4.0 | 7.8 |

VII. Examens complémentaires

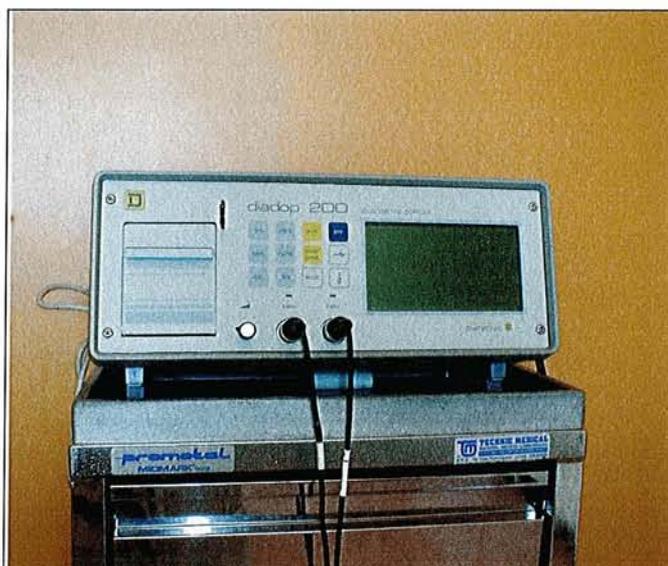
A. Radiographies sans préparation

La radiographie d'abdomen sans préparation de profil peut permettre de reconnaître simplement un anévrisme de l'aorte abdominale calcifié. Les radiographies de pied peuvent visualiser une médiacalcosse, plus fréquente sur les artères de jambe chez les diabétiques que chez les non- diabétiques. C'est une donnée importante de la faisabilité des pontages distaux. Bien que la médiacalcosse et l'artériosclérose soient souvent associées sur les artères de jambe, il n'a cependant été démontré ni relation entre médiacalcosse et lésions athéroscléreuses, ni corrélation topographique entre calcifications et occlusions artérielles. Les radiographies servent également à repérer des signes d'ostéoarthropathie du pied parfois difficiles à distinguer des images de neuro-arthropathie.

B. Doppler continu et index de pression systolique (cheville et gros orteil)

1. Matériel

- Une sonde de Doppler continu de basse fréquence
- Un brassard pneumatique qui sert à mesurer la pression systolique au niveau de la cheville et donc à calculer l' indice de pression systolique. En principe, il doit être au moins 20% plus large que le segment de jambe où est effectuée la mesure. Ce même brassard doit être utilisé pour mesurer la pression artérielle systolique humérale.



2. Déroulement de l' examen



- Le patient est installé en décubitus dorsal, jambes étendues pour l'étude des axes ilio-fémoraux. La partie distale de l'artère fémorale superficielle, l'artère poplitée, les axes de jambe sont étudiées jambes semi-fléchies et en rotation externe et peuvent faire l'objet d' une analyse plus précise en décubitus ventral.
- L'étude au repos en doppler continu a pour but de détecter et de localiser d'éventuelles lésions oblitérantes ; elle est menée de façon discontinue, bilatérale et comparative. On prendra donc soin d'enregistrer un même niveau anatomique selon une méthodologie identique : même inclinaison de la sonde par rapport au plan cutané (45° environ) et même échelle de vitesse. Cette étude porte systématiquement sur les artères fémorales communes, les artères fémorales superficielles (à mi-cuisse), les artères poplitées, les artères pédieuses et tibiales postérieures. Les enregistrements sont multipliés en fonction des anomalies rencontrées. À l'étage ilio-fémoral, les flux veineux peuvent gêner l'analyse des tracés artériels. On réalisera alors une compression de la veine iliaque primitive ou de la veine fémorale sous-jacente.
- La mesure de la pression systolique de cheville : la sonde Doppler est positionnée en regard des artères de jambe (artère pédieuse sur le dos du pied et artère tibiale postérieure en arrière de la malléole interne) et le brassard pneumatique gonflé jusqu' à disparition des signaux acoustiques. Il est ensuite dégonflé et on note les pressions auxquelles réapparaissent les signaux acoustiques. Seule la pression systolique la plus élevée est utilisée pour le calcul de l'indice de pression systolique de cheville.

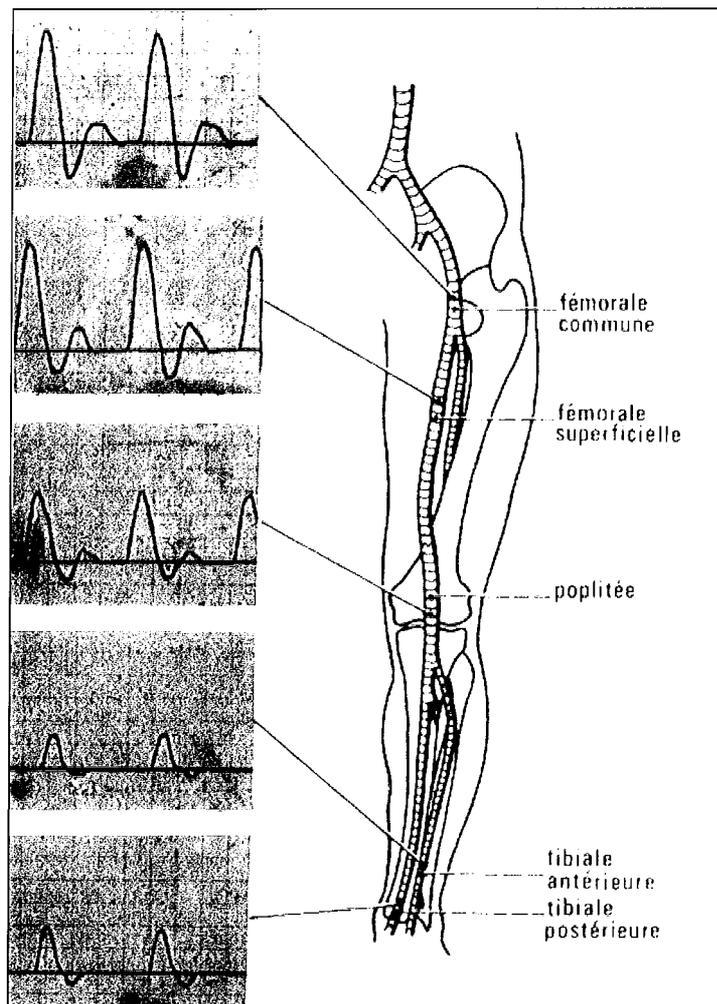
- L'indice de pression systolique à la cheville (IPS) est le rapport entre la pression systolique de cheville et la pression systolique humérale.

3. Résultats

L'examen en Doppler continu permet d'obtenir des courbes normalement triphasiques :

- Un pic systolique ample et bref comportant une montée systolique et une décélération post-systolique rapides
- Une onde proto-diastolique négative
- Une onde positive de rebond reflétant les caractéristiques élastiques du tissu artériel.

L'aspect normal des courbes selon le niveau exploré est représenté sur le schéma suivant :



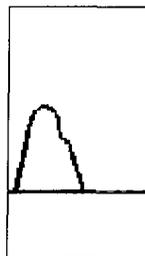
L'atteinte artérielle se traduit (classification de Descotes) par, d'abord, une disparition de l'onde systolique de rebond:



Puis une disparition de l'onde diastolique négative :



Enfin une diminution de l'amplitude du pic systolique :



L'index de pression systolique cheville/bras est le rapport entre la pression systolique à la cheville mesurée au doppler et la pression systolique humérale. L'abaissement de cet index indique la présence de lésions artérielles oblitérantes de l'aorte ou des artères des membres inférieurs. Cette mesure permet à la fois d'affirmer l'artérite (pression systolique inférieure à 90% de la pression humérale soit IPS inférieur à 0,9), d'évaluer dans une certaine mesure sa gravité et de suivre son évolution. Mais la médiocalcose peut rendre les artères incompressibles, empêchant ainsi la prise des pressions distales et privant le clinicien d'un paramètre quantitatif important. L'index systolique a la même valeur chez l'artérite diabétique que chez l'athérosclérose non diabétique dès lors que les artères sont compressibles, ce qui est le cas chez au moins 70 % des diabétiques artéritiques.

4. Mesure de la pression systolique du gros orteil

Elle augmente la valeur prédictive de la prise des pressions à la cheville vis-à-vis de la cicatrisation d'un trouble trophique ou représente la seule modalité de prise de pression distale lorsque les artères sont incompressibles. La pression systolique digitale (PSD) est mesurée indirectement par pléthysmographie à l'aide d'un brassard gonflable placé à la racine de l'orteil et d'une jauge de contrainte à mercure sensible à l'étirement.

Une PSD inférieure à 20 mmHg est peu compatible avec la cicatrisation d'un trouble trophique distal et rend logique la discussion d'une solution de revascularisation.

C. Mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène (TcPo₂)

Elle est fondée sur l'utilisation d'une électrode polarographique de type Clark, associée à un système de réchauffement de la peau entre 43 et 45 °C. En l'absence d'ischémie, il existe une bonne corrélation entre le résultat de la mesure et la Pao₂. En territoire ischémique, en revanche, l'appareil mesure un débit transcutané d'oxygène. Outre sa simplicité et sa reproductibilité, cette méthode a comme principal atout de mesurer un paramètre qui ne concerne que la peau et exclusivement le débit sanguin nutritif. La TcPo₂ est habituellement mesurée au dos du pied, mais l'électrode peut être mise en place en tout autre territoire cutané, en particulier à proximité d'un trouble trophique dont on souhaite préciser les capacités de cicatrisation ou au site prévu d'un geste d'amputation. La valeur limite de la TcPO₂ au-dessous de laquelle il paraît illusoire d'espérer la cicatrisation d'un trouble trophique est pour la plupart des auteurs de l'ordre de 30 mmHg.

La réalisation d'une TcPO₂ du dos du pied est souhaitable en cas :

- D'ischémie critique
- De troubles trophiques du pied pour apprécier la capacité hémodynamique de la plaie à cicatriser
- De revascularisation pour apprécier le résultat hémodynamique post-procédure
- S'il existe une discussion d'oxygénothérapie hyperbare.

L'inhalation pendant 10 minutes de 100% d'oxygène permettrait de sensibiliser la méthode : une élévation de la TcPO₂ supérieure à 10 mmHg après administration d'oxygène témoignerait d'un bon pronostic de cicatrisation. Il en va de même de l'augmentation de la TcPO₂ lors du passage de la position couchée à la position jambes pendantes. Contrairement à la prise des pressions systoliques à la cheville, la TcPo₂ est utilisable en cas de médiacalcose.

D.Echographie en temps réel couplée au Doppler [131]

Elle assure un bilan lésionnel précis de l'aorte abdominale, des lésions proximales des artères rénales et digestives, et des artères des membres inférieurs. L' échographie détecte les sténoses et les occlusions et, couplée au Doppler, permet d'en apprécier le caractère hémodynamiquement significatif ou non, au repos ou lors de l'exercice physique. L'échographie-Doppler permet également d'explorer les troncs supra-aortiques dans le cadre du bilan de la diffusion des lésions artérielles. L'échographie-doppler avec codage couleur du signal peut rendre l'exploration ultrasonique plus performante. Par rapport à l'échographie conventionnelle, elle permet une meilleure visualisation des lésions peu échogènes (athérosclérose non calcifiée, fibrose, thrombus pariétal). Elle localise rapidement les zones de turbulence permettant de centrer la recherche de sténoses significatives. Elle dépiste plus facilement les lésions à haut risque évolutif dans les zones critiques (trépieds iliaques, fémoral et jambier).

1. Etude spécifique des lésions oblitérantes

L'échographie- Doppler fournit une évaluation morphologique des artères des membres inférieurs(AMIà). Elle a pour but d'évaluer le degré de surcharge athéromateuse, de rechercher un anévrysme et de caractériser une éventuelle sténose détectée en Doppler continu. Les axes suivants sont systématiquement explorés à l'aide de coupes axiales et longitudinales :

- L'aorte abdominale : son diamètre externe est mesuré dans ses segments juxta-coeliaque et sus-iliaque;
- Les artères iliaques communes : elles sont explorées à partir de la bifurcation aortique, leur diamètre externe est mesuré et elles sont enregistrées en Doppler pulsé;
- Les trépieds fémoraux: l' artère iliaque externe, l'artère fémorale commune ainsi que l'origine des artères fémorales superficielles et profondes sont visualisées en Doppler couleur ; au besoin elles sont enregistrées en Doppler pulsé;
- Les artères poplitées

- Et surtout les segments sur lesquels se produisent des modifications spectrales.

- a. Évaluation morphologique du site de sténose

Elle repose sur le Doppler couleur. Il précise le caractère unique ou multiple des lésions, le degré et la longueur de chaque sténose, l'importance des calcifications, son caractère excentrique et la régularité de ses surfaces. Un pourcentage de réduction surfacique peut être mesuré au site le plus serré de la sténose à partir de coupes axiales.

- b. Évaluation spectrale du site de sténose

Elle apprécie le degré d'accélération systolique et l'importance des turbulences. L'accélération systolique est mesurée en rapportant les vitesses maximales enregistrées en Doppler pulsé au site le plus serré de la sténose à celles d'un segment sain situé immédiatement en amont (en se plaçant en aval d'éventuelles collatérales). Cette mesure s'applique aux artères natives et aux pontages.

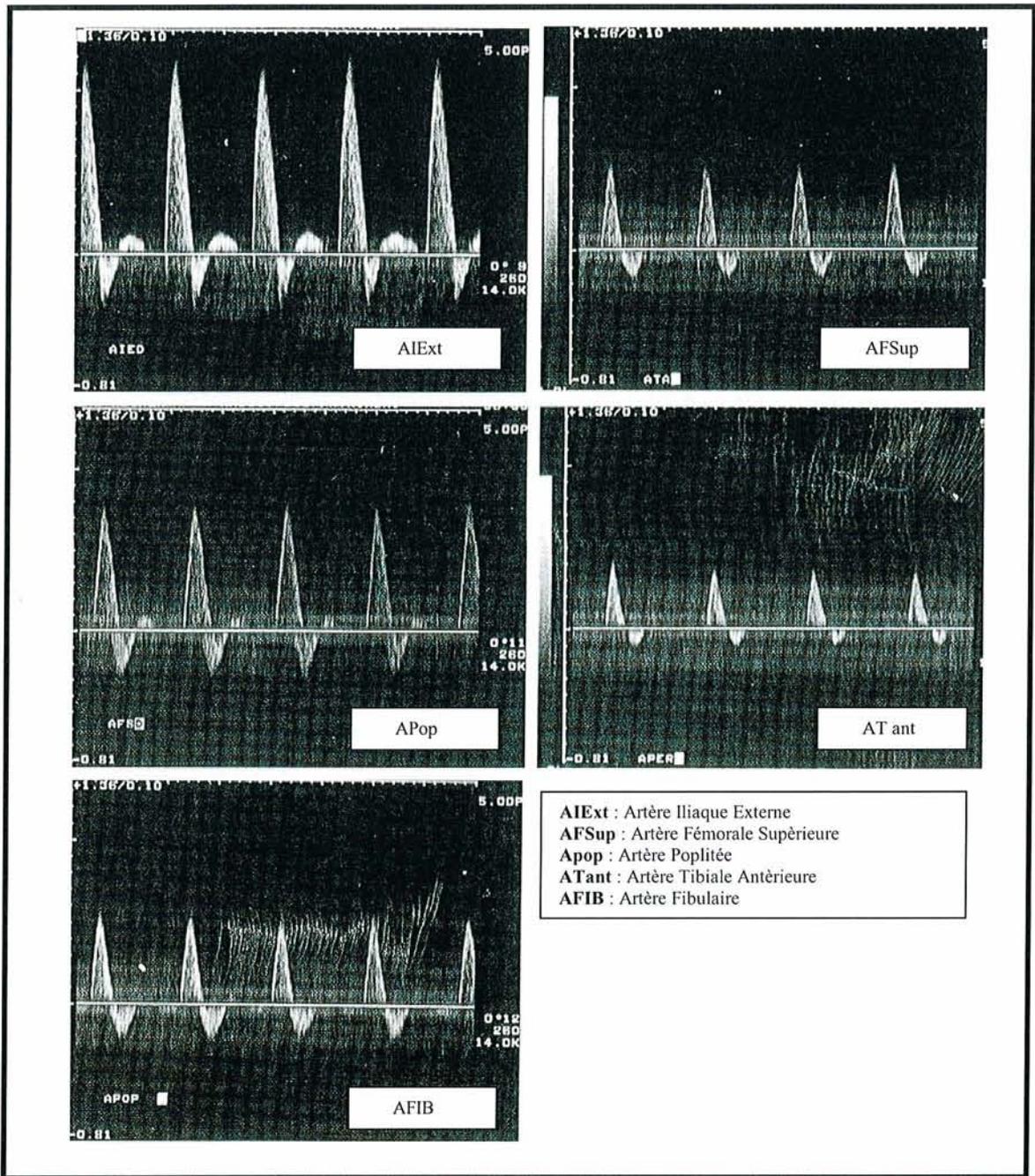


FIGURE 15- Spectres Doppler normaux des artères des membres inférieurs au repos. (d'après EchoDoppler vasculaire et viscéral, éditions Masson 1999)

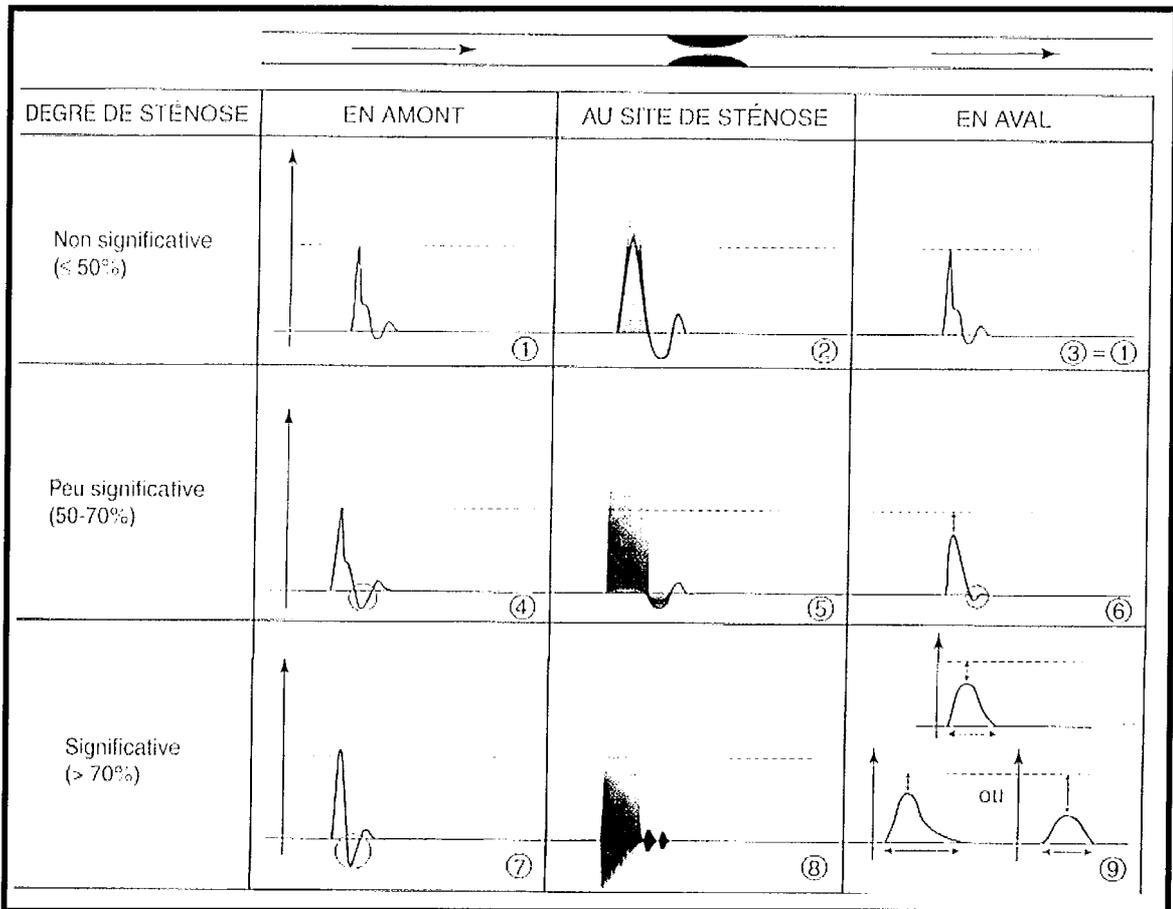


FIGURE 16-Sémiologie spectrale des sténoses artérielles des membres inférieurs (degré de sténose exprimé en diamètre)(d'après *Echo-Doppler vasculaire et viscéral*, éditions Masson 1999)

c. Test d'effort

Il a pour but de majorer le retentissement d'aval des lésions (souvent peu évoluées) latentes sur les spectres de repos. Ce test est particulièrement utile pour la détection d'obstacles hémodynamiques dont l'étude directe en Doppler couleur est délicate (lésions calcifiées ou de siège iliaque). Il permet également d'évaluer le caractère significatif de lésions détectées par l'écho-Doppler couleur. Ainsi, l'absence d'asymétrie des tracés au cours d'un test d'effort permet d'éliminer toute lésion significative en amont des sites d'enregistrement.

Les tracés Doppler des AMI se modifient de façon symétrique : l'amplitude du pic systolique augmente, le front de montée systolique reste raide et un flux diastolique antérograde apparaît. Le retour à des spectres de repos est rapidement progressif, d'où l'importance de réaliser rapidement l'étude spectrale après l'effort.

2. Complications des méthodes de revascularisation

Après revascularisation efficace des artères des membres inférieurs, le Doppler couleur démontre la bonne perméabilité du pontage ou la restitution du calibre artériel au site d'angioplastie. Au plan fonctionnel, l'étude spectrale objective une amélioration des flux artériels en aval du site revascularisé ; ceci se traduit au repos par une augmentation de l'IPS et à l'effort par une tendance à la symétrie des tracés.

Les diverses lésions oblitérantes survenant après revascularisation chirurgicale ou percutanée sont responsables d'une diminution de l'IPS sur les axes d'aval. Il reviendra au Doppler couleur de préciser la cause de l'obstacle : dissection, embolie distale secondaire, rupture de plaque resténose, hématome, infection, fistule artério-veineuse.

3. Valeur diagnostique de l'échographie- Doppler

Elle fournit un diagnostic fiable des AOMI. Réalisé selon une méthode rigoureuse, l'écho-Doppler possède une excellente sensibilité pour la détection des lésions oblitérantes des AMI. Celle-ci repose généralement sur l'étude spectrale de repos et dans les cas délicats sur un test d'effort. Réalisé suffisamment tôt, il permet de détecter des lésions à un stade précoce où elles sont souvent accessibles à un geste endovasculaire. De plus, il est utile à la surveillance des lésions traitées.

Elle guide l'artériographie diagnostique en prévoyant d'éventuelles difficultés de ponction que la palpation des pouls peut méconnaître. Il s'agit en particulier de plaques, de sténoses ou d'occlusions des artères fémorales communes et des axes iliaques. En cas d'atteinte sévère des axes aorto-iliaques, la perméabilité des artères brachiales, axillaires, et sous-clavières est précisée.

Elle oriente la prise en charge thérapeutique des lésions en précisant leurs caractéristiques morphologiques. Il devient alors possible d'envisager que l'angioplastie trans-luminale de lésions techniquement simples soit réalisée dans le même temps que l'artériographie diagnostique.

En conclusion, l'écho-Doppler est l'examen de référence en première intention pour le diagnostic, le bilan pré-opératoire et le suivi des artériopathies diabétiques des membres inférieurs.

4. Les limites de l'écho-Doppler

Elles sont représentées par :

- Les lésions calcifiées dont il est difficile d'évaluer la longueur et le degré de sténose ;
- Les lésions multiples posant le problème de la quantification relative de chaque sténose ;
- Le caractère opérateur-dépendant de l'examen.

E. Epreuve de marche sur tapis roulant

Le bilan de repos peut être complété par une épreuve de marche sur tapis roulant.

Son intérêt est limité si l'on s'en tient à la seule détermination du périmètre de marche ; en effet, de nombreux diabétiques artéritiques sont capables de parcourir 1000 mètres sur un tapis roulant défilant à 3 km/h, avec une pente de 10%, sans douleur des membres inférieurs.

Cette épreuve, couplée à la mesure des pressions de cheville avant et après effort, complète par contre efficacement la mesure de l'IPS. Le temps de récupération au repos est également prédictif de la sévérité de l'artériopathie. Une chute des pressions systoliques de cheville supérieure à 3 minutes signe l'ischémie artérielle.

F. Artériographie

C'est encore l'examen morphologique de référence pour l'évaluation de l'AOMI, nécessaire avant un geste de revascularisation.

L'artériographie classique couple à un amplificateur de brillance un artériographe (angiographie conventionnelle). L'excellence du contraste vasculaire est surtout intéressant pour les artères distales : la possible réduction du volume, du débit, de la concentration du produit iodé permet de répéter les injections.

On peut également utiliser un système d'acquisition des images différent : l'image est enregistrée par un amplificateur de brillance de grandes dimensions (angiographie digitalisée par soustraction). L'information traitée numériquement est restituée par une matrice, et le

traitement numérique est souvent couplé à une soustraction qui efface les structures non vasculaires (masque).

En raison de ses risques potentiels, son indication doit être discutée dans chaque cas en fonction de son utilité et ses contre-indications doivent être bien étudiées.

1. Technique

L'examen est réalisé chez un patient à jeun, ayant un bilan de coagulation normal.

La voie d'abord fémorale est la plus utilisée, et celle qui comporte le moins de risques. Elle est réalisée par cathétérisme rétrograde selon la méthode de Seldinger lorsqu'il n'y a pas de lésion iliaque et que l'opacification de l'aorte et des artères du membre contro-latéral est souhaitée. Si les artères fémorales communes ou iliaques sont sténosées, deux autres techniques sont possibles : aortographie par voie translominaire (Dos Santos) ou utilisation de la voie axillaire.

La voie veineuse peut être utilisée mais elle ne permet pas une étude complète de l'arbre artériel. Elle n'est pas traumatisante et autorise l'utilisation d'une faible quantité de produit de contraste. Le contrôle de lésions focales connues et de matériel de pontage en sont les principales indications.

2. Produits de contraste, complications

L'utilisation de produits non ioniques à osmolalité proche de celle du plasma a amélioré la tolérance aux injections de produit de contraste. Toutefois, le risque de réactions d'intolérance persiste, et son incidence varie entre 4 et 8 % [132]. Il s'agit de forme :

- Mineure (nausée, prurit, urticaire modéré) dans 3 à 4 % des cas
- Modérée (urticaire étendu, bronchospasme, œdème laryngé, hypotension) dans 0,4 à 1,5 %
- Sévère (collapsus circulatoire, douleur angoreuse, troubles du rythme) dans 0,06 à 0,1% des cas. Les accidents mortels sont exceptionnels, dans 0,003 à 0,007 % des cas.

3. Avantages

- C'est une méthode très sensible et spécifique dans la détection des lésions, qui permet de plus de réaliser une véritable cartographie artérielle des membres inférieurs.
- L'artériographie renseigne sur:
 - la localisation précise, l'étendue, les caractéristiques et le caractère unique ou étagé des lésions
 - l'existence d'une circulation collatérale
 - l'état du réseau d'aval.

4. Inconvénients

- Méthode invasive, elle nécessite une ponction artérielle avec cathétérisme et injection de contraste iodé. Le taux des complications majeures varie avec le site d'accès vasculaire, le diamètre du cathéter et l'expérience du radiologue.
Chez le diabétique, le risque d'insuffisance rénale est particulièrement important ; ces malades doivent être hydratés (voie parentérale si nécessaire), surveillés au décours de l'examen (glycémie, créatininémie). Les traitements par biguanides doivent être interrompus 48 heures avant jusqu'à 48 heures après, en raison du risque d'acidose lactique.
- Elle requiert un équipement spécifique, associant des conditions stériles strictes, le respect des normes de radioprotection et nécessite habituellement l'hospitalisation du malade.
- Coût important qui cumule celui du geste et celui de l'environnement spécifique requis.

G. Angio-scanner

Différentes techniques [132]

Le scanner multicoupe est une évolution technologique majeure, présentant 3 avantages significatifs par rapport au scanner hélicoïdal monobarette. Le volume couvert par unité de temps est 4 fois plus important, ce qui réduit d'autant les temps d'acquisitions (et donc évite un retour veineux jambier) et permet de limiter la quantité de produit de contraste injectée. Les résolutions temporelle et spatiale sont améliorées. Enfin, l'épaisseur des coupes peut être déterminée rétrospectivement.

Par contre, il semble qu'à qualité d'image constante, les scanners multibarettes soient plus irradiants que les scanners monobarettes, en particulier lorsque des coupes fines sont réalisées.

L'artérioscanner des membres inférieurs semble devenir un examen relativement fiable. L'ensemble des modes d'analyse (coupes natives, MPR, MIP) fournit une analyse correcte des anomalies : degré d'obstruction des vaisseaux, état de leurs parois, dilatations anévrysmales, suppléances .

2. Avantages

Les principaux avantages sont :

- Coût peu élevé
- Caractère peu invasif (injection d'environ 150 cc de produit de contraste dans une veine du pli du coude)
- Très faible pénibilité pour le patient (temps d'examen d'environ 5 à 10 minutes)

3. Inconvénients

Les principaux inconvénients sont:

- Les risques relatifs à l'injection de produits de contraste iodés notamment chez le patient diabétique
- L'exposition aux rayons X, notamment avec la mise en application des nouvelles directives européennes (directive 97/43 Euratom) . L'acquisition tomodynamométrie doit se faire dans un souci de rationalisation de l'irradiation pour optimiser le rapport coût radique / efficacité radiologique.
- La difficulté de quantifier les sténoses en présence de calcifications pariétales, en particulier chez les sujets diabétiques. Nécessité alors d'avoir recours aux coupes natives et aux reconstructions MPR (Multi Planar Reconstruction)
- Le nombre très élevé de coupes à reconstruire (600 à 1000 images avec les scanners multibarettes)
- L'important temps-opérateur nécessaire pour réaliser le traitement d'images (environ 1 heure)
- Les résultats encore insuffisants à l'étage jambier.

En conclusion, l'artérioscanner semble donc devenir un examen relativement fiable dans l'exploration vasculaire des membres inférieurs, notamment grâce aux scanners multicoupes. Sa place dans la démarche

diagnostique et pré-thérapeutique de l'artérite des membres inférieurs reste à être clairement définie mais semble prometteuse. Il reste cependant indispensable avec cet examen de confronter les représentations pseudo-angiographiques 3D aux coupes natives, afin de ne pas porter à tort des diagnostics de sténose ou d'occlusion à cause des calcifications pariétales.

Il apparaît également nécessaire de développer les outils de post-traitement nécessitant actuellement un temps trop long pour être utilisable en pratique courante.

H. L'angiographie par résonance magnétique (ARM)

Comme nous venons de le voir, parmi les modalités d'imagerie vasculaire non invasives, l'échographie doppler et le scanner sont non traumatisants, mais ces techniques ont toutefois des insuffisances. Le doppler présente des zones aveugles, et le scanner, outre son champ d'exploration limité, comporte des risques d'irradiation et relatifs à l'injection de produit de contraste .

L'imagerie par résonance magnétique est une technique qui repose sur la mesure des mouvements des noyaux atomiques pour visualiser les tissus. On utilise les propriétés magnétiques du noyau d'hydrogène car il est l'atome le plus représenté dans le corps humain. Ce proton absorbe sélectivement l'énergie délivrée par une onde électromagnétique (champ compris entre 0,5 et 1,5 Tesla soit 10000 fois le champ magnétique terrestre). L'état d'équilibre du proton d'hydrogène est perturbé par l'administration de ce champ magnétique. A l'arrêt de cette impulsion, un récepteur ou antenne, couplé à un ordinateur, étudie le mode de retour à l'équilibre des protons d'hydrogène. On obtient donc une image qui est le reflet de la concentration relative de proton d'hydrogène de chaque type de tissus à l'intérieur du champ examiné. Le retour à l'état d'équilibre ou relaxation s'exprime en constante de temps T1 et T2.

L'ARM a comme avantage majeur de permettre un large champ d'exploration, une acquisition volumique, ainsi qu'une caractérisation tissulaire et une imagerie de flux.

1. Différentes techniques classiques d'angio-IRM [132]

a. Angio-IRM par temps de vol (TOF : time of flight)

La technique de l'imagerie en temps de vol repose sur le phénomène de rehaussement paradoxal. L'ARM par temps de vol fait appel à des

séquences d'écho de gradient, et repose donc sur l'arrivée dans le plan de coupe de sang frais non saturé (à signal élevé).

Le signal des spins mobiles, entrant dans le plan de coupe, est fonction de la vitesse sanguine et de l'impulsion radiofréquence.

L'acquisition peut se faire en 2D, les plans de coupe étant réalisés de façon séquentielle un par un successivement. Ils doivent idéalement être perpendiculaires par rapport au trajet principal du ou des vaisseaux.

L'acquisition peut également se faire en 3D, toute la pile étant acquise en un même temps (acquisition d'un volume).

Afin de supprimer les veines de l'image, des bandes de présaturation peuvent être ajoutées à la séquence.

b. Angio-IRM en contraste de phase

L'ARM par contraste de phase utilise le déphasage des spins mobiles induit par deux gradients bipolaires de polarité inversée. Deux acquisitions sont réalisées : l'une avec un premier gradient bipolaire, l'autre avec un gradient bipolaire inversé.

Pour les spins fixes, il n'y a pas de déphasage du vecteur d'aimantation. La soustraction des deux images entraînera donc la suppression des spins fixes (fond de l'image).

Pour les spins mobiles, il existe une variation de phase proportionnelle à la vitesse du flux qui permet la formation de l'image angiographique.

Les données brutes acquises contiennent une information sur le sens du flux et les vitesses.

Comme pour l'ARM par temps de vol, l'acquisition peut se faire en 2D ou en 3D et pour présenter l'image volumétrique finale, un algorithme de type MIP (technique de sommation projectionnelle du maximum d'intensité) est utilisé. Une étude américaine de 2001 [112] conclut à une supériorité de l'angio-IRM 3D avec injection de Gadolinium par rapport à l'angio-IRM 2D.

2. Angio-IRM avec injection de Gadolinium [132]

Les techniques de temps de vol et de contraste de phase ont comme inconvénients la durée des séquences, les petits volumes d'exploration et les artefacts de flux dus aux tortuosités et aux bifurcations.

C'est pourquoi les nouvelles techniques d'ARM en écho de gradient avec injection de chélates de gadolinium, qui permettent d'obtenir des images d'extrême résolution sur des temps très courts, ont connu un développement majeur ces dernières années. Outre l'absence de radiations ionisantes, l'injection de gadolinium n'est pas néphrotoxique et provoque peu de réactions allergiques.

a. Principes techniques

Contrairement aux séquences classiques, l'ARM avec injection de gadolinium est basée sur la réduction du T1 des spins intra-vasculaires engendrée par le gadolinium (dans le sang). Le T1 du sang passe de 1000 ms à une valeur d'environ 150 ms. Le contraste est lié à la présence du gadolinium dans les vaisseaux, qu'il y ait un flux ou non. La séquence est de ce relativement insensible au flux car le renouvellement des spins frais n'est plus indispensable. Ainsi, il est possible de coupler l'injection de gadolinium à des séquences d'écho de gradient rapides 2D ou 3D avec des TR (temps de répétition) et TE (temps d'écho) très courts et donc de diminuer également de façon significative le temps d'acquisition (à quelques secondes). Le contraste est amélioré, les artefacts de mouvement sont réduits et l'utilisation de champ de vue large contenant toute une région anatomique est possible. Les images sont acquises dans le grand axe des vaisseaux permettant la réalisation une cartographie artérielle.

b. Caractéristiques du gadolinium

L'ion gadolinium est un agent para-magnétique qui possède des électrons non appariés. Sous forme libre, il est très toxique pour l'homme. Pour pouvoir être injecté à l'homme, l'ion doit être associé à un chélate.

Sa demi-vie est d'environ 90 minutes et l'élimination se fait essentiellement par voie rénale.

La tolérance du gadolinium est excellente, l'apparition d'effets secondaires n'étant notée que dans moins de 2 % des cas. Le plus souvent il s'agit de réactions mineures sous forme de vomissements, maux de tête,

rash, sensation de chaleur. Les réactions majeures de type allergiques sont exceptionnelles.

Enfin, il n'y a pas de néphrotoxicité aux doses usuelles.

La qualité de l'ARM avec injection de gadolinium dépend du monitoring précis de l'injection du produit de contraste. Il faut obtenir une concentration élevée de contraste dans le vaisseau au moment de l'acquisition, responsable de la résolution en intensité de signal. Un mauvais "timing" dans l'injection de gadolinium est à l'origine d'un contraste insuffisant si la séquence est déclenchée trop tôt ou bien d'une superposition veineuse si elle est déclenchée trop tard.

Parce que le temps de transit du contraste depuis le site d'injection à la région imagée varie avec le rythme cardiaque, l'âge, et la sévérité des lésions, ce paramètre est difficile à apprécier.

c. Séquence ETRICKS (Elliptic Centric Time Resolved Imaging on Contrast Kinetics)

Depuis 1995, une nouvelle séquence IRM appelée ETRICKS est utilisée pour améliorer la qualité de l'image tout en diminuant le risque de retour veineux. L'échantillonnage elliptique centrique permet de recueillir volontairement et en priorité les données codant pour le contraste de l'image. Cette technique nécessite un imageur moderne, rapide et associé à des logiciels de reconstruction performants.

Le progrès le plus saisissant de cette innovation est la possibilité d'une acquisition dynamique des flux artériels et veineux en IRM par rapport à la séquence classique statique. Elle permet d'observer et de suivre au cours du temps l'opacification artérielle puis veineuse, d'apprécier le caractère asymétrique des vitesses circulatoires sanguines par l'examen comparatif des artères situées dans le même plan frontal. Ces asymétries sont fréquentes en cas de sténoses proximales ou étagées. On se rapproche plus de la physiologie circulatoire ; il en découle une meilleure adaptation thérapeutique.

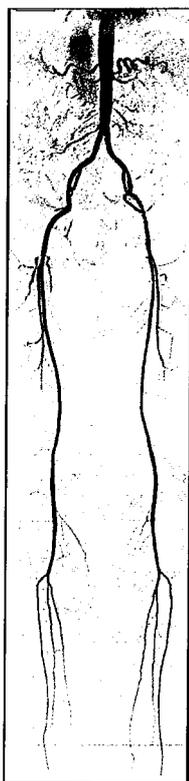
Cette technique permet aussi d'authentifier des retours veineux précoces comme dans le cas d'une fistule artério-veineuse grâce à l'étude dynamique de l'opacification veineuse.

Elle améliore le diagnostic par rapport à l'angio-IRM standard dans les cas d'interprétation difficile en raison des retours veineux , précoces ou

non, en raison des mouvements du patient rendant le palier jambier conventionnel inexploitable. Il est aussi possible de refaire une série injectée en ECTRICKS sur le dernier palier ou l'avant-dernier palier si besoin ; elle permettra ainsi la réduction ou l'élimination du retour veineux gênant.

Les principales indications de cette nouvelle séquence sont les suivantes :

- Chez les sujets diabétiques : les limites de l'exploration Doppler en cas de médiocalcose importante (diagnostic excessif d'occlusion) ouvre la voie à la séquence ECTRICKS, capable de démasquer les artères à flux lent. De plus, on sait qu'il existe une corrélation entre le retour veineux précoce et l'état trophique cutané : une plaie entraîne une pollution veineuse superficielle locale. Sa présence pourrait d'emblée faire porter l'indication de cette séquence.
- En cas d'insuffisance veineuse importante : l'insuffisance veineuse entraîne, surtout quand elle est profonde, une « pollution » de l'image et la distinction entre artère et veine devient parfois difficile.
- Etude d'une formation anévrismale du membre inférieur
- Etude d'un shunt artério-veineux
- Etude du réseau pédieux si nécessaire, en complément de l'investigation classique.



d. Présentation et traitement des images

Les images natives obtenues peuvent subir un post-traitement informatique grâce à l'utilisation de logiciels de traitement d'images. L'analyse des images natives reste cependant indispensable.

➤ Maximum Intensity Projection (MIP)

Cette technique permet d'obtenir une image volumétrique finale. Pour obtenir une représentation volumétrique complète, il faut obtenir des projections multiples autour de l'axe des plans de coupe en augmentant progressivement l'angle de projection (par incréments de 10 à 15°). L'ensemble des images obtenues par projection peuvent être visualisées de façon séquentielle en boucle cinéma donnant "l'illusion" d'une véritable image 3D, que l'on peut faire tourner et visualiser selon toutes les incidences.

➤ Multi-Planar Reconstruction (MPR)

Ce logiciel permet le reformatage des données dans un plan 2D choisi tel qu'il soit, sans projection. Il est ainsi possible d'obtenir des coupes axiales des vaisseaux à partir d'une acquisition coronale, et donc dans certains cas de mieux apprécier un degré de sténose.

➤ Surface Rendering

Peu utilisé, ce traitement de l'image permet de représenter la surface extérieure du vaisseau.

➤ Soustraction d'images

Habituellement une série de coupes est effectuée avant injection de contraste et pourra servir de masque pour le traitement d'image des séquences injectées. Cette soustraction entre les clichés sans puis avec contraste permet d'éliminer de l'image les tissus stationnaires ne se réhaussant pendant le temps angiographique.

Afin que la soustraction soit optimale et pour éviter tout artefact de mouvement, il est important de prendre quelques précautions : il faut premièrement s'assurer que la table conserve des positions fixes lors de l'acquisition des trois paliers sans puis après injection, soit à l'aide de cales, soit de façon automatique. Deuxièmement, les jambes des patients être maintenues jointes grâce à des sangles afin d'éviter tout mouvement entre les

clichés. Enfin, il est essentiel de bien informer le patient sur le déroulement de l'examen pour qu'il ne soit pas surpris par les déplacements rapides successifs de la table.

e. Avantages de l'angio-IRM avec injection de Gd

- Meilleure qualité d'image
- Champ de vue large par région d'intérêt
- Temps d'acquisition court (réalisable en apnée)
- Résolution temporelle
- Post-traitement plus rapide et aisé
- Absence de néphrotoxicité du produit de contraste aux doses usuelles

f. Inconvénients de l'angio-IRM avec injection de Gd

- Coût
- Problème de disponibilité actuelle des appareils d'angio-IRM
- Influence de paramètres hémodynamiques individuels (timing)

g. Contre-indications de l'angio-IRM

- absolues : pace-maker
valve de Starr
électrodes implantées (neurostimulateurs, implants cochléaires...)
corps étrangers ferro-magnétiques (oculaires...)
clips vasculaires métalliques
- relatives : claustrophobie
mouvements incoercibles
- ne sont pas des contre-indications : valves de dérivation ventriculaires (ventriculo-atriale ou péritonéale), matériaux d'ostéosynthèse, terrains atopiques.

I. Données de la littérature sur la stratégie diagnostique de l'artériopathie des membres inférieurs

1. Recommandations internationales

La réunion internationale qui a eu lieu à la Nouvelle-Orléans du 18 au 20 septembre 1992, à l'initiative de l'American Heart Association et de l'American Diabetes Associations, a émis des recommandations pour la

détection et la surveillance des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs chez les diabétiques [108].

Sur une base annuelle, tout patient diabétique doit être interrogé sur l'apparition de douleurs du mollet à l'effort et sur le retentissement de celles-ci sur les activités quotidiennes. Une claudication limitant les déplacements justifie des explorations angéiologiques pour confirmer la suspicion d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et localiser les lésions. L'indice de pression de cheville sera déterminé et complété par une mesure de pression digitale du gros orteil en cas de médiacalcosse.

L'apparition de signes d'ischémie (troubles trophiques du pied ou de la jambe), d'une hyperonychie, d'une atrophie cutanée, de troubles vasoactifs positionnels ou de gangrène doit faire réaliser un bilan vasculaire.

La palpation des pouls périphériques est recommandée pour tout diabétique âgé de plus de 18 ans, une fois par an. L'absence ou la diminution du pouls tibial postérieur est une indication de bilan vasculaire complémentaire; il en est de même en cas de souffle vasculaire. La prise des pressions est indiquée:

- Chez tout diabétique présentant un pouls périphérique diminué ou absent, un souffle fémoral ou une plaie du pied, ou se plaignant de douleurs de jambe.
- Au bilan initial de tout diabétique insulinodépendant, de plus de 35 ans ou ayant au moins 20 ans d'évolution de diabète, et de tout diabétique non insulinodépendant de plus de 40 ans.

Un indice de pression inférieur à 0,9 sera contrôlé et fera poursuivre le bilan vasculaire s'il est inférieur à 0,5.

L'incompressibilité artérielle est affirmée devant une pression de cheville supérieure à 300 mmHg ou une pression de cheville excédant de plus de 75 mmhg la pression systolique humérale, ou un indice de pression supérieur à 1,3.

2. Valeur des différents examens diagnostiques

➤ Une étude prospective a comparé les données de l'écho-Doppler à l'artériographie avec les résultats suivants [109] :

- Sensibilité de 92%, spécificité de 99%, VPP(valeur prédictive positive) de 91%, VPN(valeur prédictive négative) de 100%

- Indications thérapeutiques portées sur les données de l'écho-Doppler identiques à celles portées sur les données de l'écho-Doppler et de l'artériographie
- Concordance comparée (écho-Doppler versus artériographie) de 90% pour les artères tibiales postérieures et antérieures, de 82% pour les péronières
- L'indication opératoire et le choix de la revascularisation basés sur les données des ultra-sons n'altèrent pas les résultats à long terme
- La perméabilité des pontages fémoro-poplités réalisés sur les seules données des ultra-sons est de 96% à 1 mois et de 90% à 3 mois
- La perméabilité des pontages fémoro-jambiers distaux est de 90% à 1 mois et 83% à 3 mois

➤ Plusieurs études ont comparée l'artériographie et l'angio-IRM .Une étude française a été réalisée en 2001 dont les conclusions sont les suivantes [110] :

- Etude de 23 membres inférieurs chez des patients en ischémie critique adressés pour un geste de revascularisation distale
- Le test de concordance a montré une bonne concordance ($k=0,75$) entre les 2 méthodes dans la population étudiée : l'angio-IRM est une technique fiable pour l'étude de la distalité lorsque cette analyse s'inclut dans une étude globale du membre
- L'angio-IRM peut être proposé de première intention chez les patients ayant un réseau d'aval de mauvaise qualité et justifiant d'une revascularisation distale par pontage jambier.

Une étude multicentrique américaine de 1995 conclut les éléments suivants [111] :

- 155 patients (dont 65% de diabétiques) présentant des signes d'artériopathie sévère ont bénéficié d'une part d'une artériographie (aorto-artériographie et angiographie digitalisée par voie artérielle) et d'autre part d'une angio-IRM
- La sensibilité et la spécificité des deux méthodes se sont révélées à peu près équivalentes(respectivement 85% et 81%) dans la détection des segments atteints, toutes deux meilleures dans le territoire proximal (artère poplitée au-dessus du genou) que distal
- Pour l'évaluation des segments sub-normaux, la sensibilité est meilleure pour l'angio-IRM (82% contre 77%), mais la spécificité est par contre supérieure pour l'angiographie (84% contre 92%).

- Concernant l'angio-scanner, une étude de 1995 [113] sur six patients présentant une artériopathie des membres inférieurs a permis de noter une sensibilité de l'examen de 93% et une spécificité de 96% pour de sténoses supérieures à 50%, en comparaison avec l'angiographie conventionnelle. Cependant les sujets ne présentaient pas d'atteinte distale et la double spirale ne permettait l'exploration artérielle que jusqu'au trépid jambier. Enfin les calcifications artérielles donnaient des images faussement positives.

En raison de son pronostic, l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique nécessite un diagnostic précoce. Ceci est rendu possible depuis l'émergence de nouvelles techniques d'imagerie médicale non-invasives comme l'angio-scanner et l'angiographie par résonance magnétique, remettant ainsi en cause le "gold standard artériographique". L'innocuité de ces techniques constitue un point important chez ces malades diabétiques multi-complicés et particulièrement vulnérable.

CHAPITRE V
ETUDE SUR LA PRISE EN CHARGE
DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE
L'ARTERIOPATHIE DES MEMBRES
INFERIEURS DU DIABETIQUE DANS LE
SERVICE DE DIABETOLOGIE DE BAR-LE -
DUC

I. Objectifs

L'étude est née de plusieurs constatations : le mauvais pronostic de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique avec un taux d'amputation multiplié par 10 à 15 et une mortalité multipliée par 5 [42], la pauvreté des examens complémentaires diagnostiques et la dangerosité de certains d'entre eux notamment de l'artériographie.

L'émergence de nouvelles techniques d'imagerie et l'existence de techniques de traitement endovasculaire permettent d'envisager une nouvelle prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique.

Les objectifs de notre étude ont été les suivants :

- Evaluer la faisabilité d' une nouvelle prise en charge diagnostique de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique en utilisant des techniques non invasives
- Evaluer la faisabilité et les résultats d' un traitement précoce , le moins invasif possible et efficace
- Montrer l'importance d'inclure cette prise en charge dans une démarche multidisciplinaire

Jusqu'à maintenant, selon les recommandations actuelles, un patient ayant un Doppler artériel pathologique était suivi par Doppler et écho-Doppler de façon régulière. Une artériographie n'était réalisée qu'en cas de trouble trophique et/ou lorsqu'un geste de revascularisation était envisagé.

II. Présentation de l'étude

A. Population recrutée

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients de notre étude ont été :

- Patient diabétique
- Hospitalisé dans le service de diabétologie de l'hôpital de Bar-Le-Duc entre le 01/10/2002 et le 31/05/2003
- Réalisation d' un Doppler vélocimétrique artériel : soit dans le cadre d'un bilan annuel des complications dégénératives du

diabète, soit en cas de symptômes cliniques d'artériopathie des membres inférieurs

- Anomalie morphologique du Doppler artériel (dès stade I décrit dans le chapitre IV)

2. Recueil des données

Pour tous les patients inclus dans l'étude, les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire [Annexe 5].

a. Données anamnestiques

- Type de diabète,
- Age du patient,
- Sexe,
- Ancienneté du diabète (en années),
- Facteurs de risque cardio-vasculaires associés : HTA (PAS > ou = 140mmHg et/ou PAD > ou = 90mmHg), surcharge pondérale (BMI = poids/taille² entre 25 et 30), obésité (BMI > 30), fumeur actuel, ancien fumeur, hypercholestérolémie, hypoHDLémie, hypertriglycéridémie, Lp(a) > 300mg/l, antécédents familiaux,
- Existence d'autres complications vasculaires liées au diabète : rétinopathie (fond d'œil), néphropathie, (microalbuminurie > 30mg/24h ou macroprotéinurie) avec ou sans insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30ml/min), coronaropathie (antécédents d'angor ou d'infarctus du myocarde, anomalies à l'épreuve d'effort et/ou la scintigraphie myocardique et/ou la coronarographie), artériopathie des troncs supra-aortiques (souffle carotidien, antécédent d'accident vasculaire cérébral sans cause embolique mise en évidence, anomalie visible à l'échographie-Doppler des vaisseaux du cou),
- Prise ou non d'un anti-agrégant plaquettaire,
- Traitement anti-diabétique : régime alimentaire seul, ADO seuls (sulfamides hypoglycémiantes et/ou biguanides et/ou glitazones) ou traitement mixte, insulinothérapie (+ ou – biguanides),
- Prise ou non d'un traitement vaso-dilatateur,

b. Données cliniques

- Signes cliniques de neuropathie : paresthésies et/ou douleurs de type neuropathique, diminution ou abolition d'un ou plusieurs ROT, diminution de la sensibilité épicrotique (test au Monofilament Nylon), diminution de la sensibilité vibratoire

(diapason de Rydel), déformation des orteils, anomalies des points d'appui, hyperkératose, mal perforant plantaire, troubles vasomoteurs, atteinte motrice,

- Signes cliniques d'artériopathie : claudication intermittente avec limitation du périmètre de marche, sensation d'engourdissement des membres inférieurs, fatigabilité à la marche, douleurs des membres inférieurs survenant en décubitus, souffle fémoral, ulcère artériel, nécrose, dépilation, sécheresse cutanée,
- Signes cliniques évoquant une atteinte infectieuse : plaie surinfectée (mal perforant plantaire, ulcération, plaie traumatique), gangrène, suspicion d'ostéite ou d'ostéo-arthrite

c. Données biologiques et radiologiques

- Les dosages biologiques ont été réalisées dans le laboratoire de biologie de l'hôpital de Bar-Le-Duc. Les radiographies standard de pied (face + profil) ont été réalisées dans le service de radiologie de Bar-Le-Duc.
- Valeur de l'HbA1c au moment de la prise en charge, témoin de l'équilibre glycémique :
 - HbA1c < 6,5% : équilibre glycémique satisfaisant
 - HbA1c entre 6,5% et 8% : équilibre glycémique moyen
 - HbA1c > 8% : mauvais équilibre glycémique
- Evaluation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft ($[(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg} / \text{créatinine plasmatique en } \mu\text{mol/l.} \times 0,85 \text{ pour les femmes})$)
 - clairance < 30ml/min : insuffisance rénale avancée
 - clairance entre 30 et 60ml/min : insuffisance rénale débutante
 - clairance > 60ml/min : fonction rénale normale
- Résultats de la radiographie de pied de face : médiacalcoses, ostéite ou ostéo-arthrite, déformations osseuses

d. Données du Doppler artériel

- L'appareil utilisé est le suivant : DIADOP 2000, DIATECNIC
- L'examen est réalisé par une infirmière

- Index de pression systolique de cheville < ou > 0,9 : cette valeur de 0,9 est retenue comme limite de normalité dans la population générale
- Localisation de l'atteinte artérielle au Doppler :
 - proximale : au-dessus de l'artère poplitée (artère poplitée comprise)
 - distale : en-dessous de l'artère poplitée
 - proximo-distale : combinaison des 2 atteintes
- Interprétation des courbes selon classification expliquée précédemment (chapitre IV)

B. réalisation des examens complémentaires

Après le Doppler vélocimétrique artériel, les patients ont bénéficié de la prise en charge suivante : réalisation d'une angiographie par résonance magnétique, puis consultation auprès d'un chirurgien vasculaire pour évaluation et avis thérapeutique. Cette consultation était couplée à la réalisation d'une échographie-Doppler artériel pour préciser les lésions visibles sur l'angio-IRM.

Les patients porteurs d'une plaie des membres inférieurs avec Doppler artériel pathologique ont bénéficié de ces examens complémentaires en priorité. Les patients sans plaie des membres inférieurs ont bénéficié de ces examens de façon planifiée (2 patients par semaine).

Pour l'écho-Doppler artériel comme pour l'angio-IRM, l'arbre artériel a été divisé comme suit :

- partie proximale : artère fémorale commune, artère fémorale profonde, artère fémorale superficielle, artère poplitée
- partie distale : artère tibiale antérieure, tronc tibio-péronier, artère tibiale postérieure, artère péronière, artère pédieuse

Chaque segment artériel a été caractérisé de la façon suivante :

- artère normale, de calibre régulier
- artère infiltrée, athéromateuse
- artère siège d'une sténose > ou = 50% (pour l'écho-Doppler, on précise si la sténose est significative en cas de retentissement sur le flux sanguin en aval)
- artère occluse, thrombosée

L'angio-IRM est réalisée au service de radiologie du CHU de Nancy-Brabois. L'appareil est un imageur LX HORIZON 1,5T (GE medical Systems, Milwaukee, USA)

L'écho-Doppler artériel est réalisée par le même opérateur au cours de l'étude. L'appareil utilisé est un SEQUOIA (ACUSON, USA).

L'état de la fonction rénale est évalué après l'angio-IRM par la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft.

C. Suivi des patients

1. Décision thérapeutique

- Décision après réalisation des explorations vasculaires et consultation auprès d'un chirurgien vasculaire :
 - procédure de revascularisation encadrée par prise en charge spécialisée en milieu diabétologique (mise en place systématique d'une insulinothérapie)
 - suivi hémodynamique par écho-Doppler à 6 mois en cas de lésions artérielles non menaçantes
 - lésions artérielles non accessibles à une procédure de revascularisation
 - évaluation du rapport bénéfice/risque défavorable
- Geste de revascularisation réalisé : angioplastie seule, pontage seul, association des 2 techniques
- Geste de parage de la plaie ou non

2. Evolution

- L'évolution est appréciée par le diabétologue ou le chirurgien vasculaire au cours d'une consultation 2 mois après les explorations artérielles plus ou moins accompagnées d'un geste de revascularisation
- Signes fonctionnels d'artériopathie des membres inférieurs : aggravation, stabilité, amélioration
- Troubles trophiques : aggravation, stabilité, amélioration (cicatrisation complète ou partielle)
- Amputation

- Décès
- Resténose sur le segment artériel traité ou sur un autre segment artériel
- Autres

D. Exploitations des données

Le logiciel « le Sphinx » a été utilisé pour exploiter les données recueillies et obtenir les différents résultats chiffrés et graphiques.

Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer des variables quantitatives et établir une relation de dépendance entre elles.

E. Critique de l'étude

1. Nombre de dossiers

Cette étude a été effectuées sur un nombre restreint de dossiers (39 patients inclus). Ce faible effectif ne permet pas d'explorations statistiques poussées. Il s'agit ici d'une étude préliminaire qui mérite d'être complétée par d'autres études.

2. Relevé des données cliniques

Le recueil des données cliniques s'est fait de façon rétrospective car les patients n'étaient pas systématiquement ré-examinés avant la réalisation des examens complémentaires. Les signes d'artériopathie étaient généralement présents et détaillés. Ce sont surtout les données concernant la neuropathie qui n'étaient pas toujours détaillées.

3. Résultats de l'écho-Doppler et de l'angio-IRM

Les sténoses artérielles ne sont caractérisées que par leur retentissement hémodynamique sur le flux sanguin en aval. La mesure de tous les diamètres de toutes les artères et la quantification de toutes les sténoses n'étaient pas envisageables sur autant de segments artériels. L'intérêt était ici de détecter les lésions artérielles menaçantes pour la vascularisation des membres inférieurs et de traiter celles-ci le plus tôt possible.

4. Examen de référence

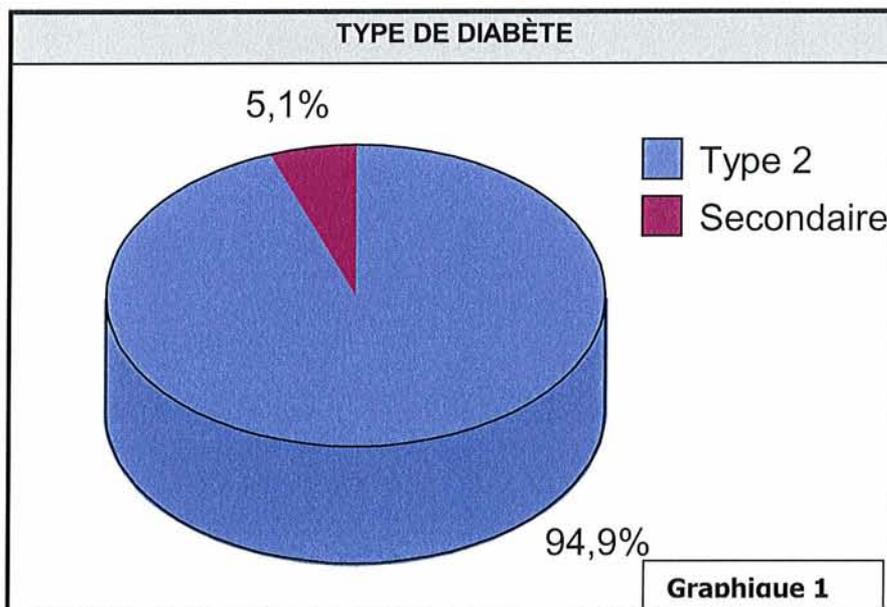
Une étude objective de qualité aurait due être menée en comparant notre prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique à l'artériographie qui fait toujours figure d'examen de référence . Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, l'angio-IRM a déjà prouvé sa bonne sensibilité et sa bonne spécificité dans plusieurs études comparatives . D'autre part, une étude comparative aurait nécessité une artériographie systématique chez des patients ayant fréquemment une fonction rénale altérée. De plus, des problèmes logistiques auraient été inévitables dans la courte période sur laquelle l'étude a été menée.

III. Résultats

A. Les données anamnestiques

Notre étude porte sur 39 patients soit 77 membres inférieurs (un patient amputé à droite)

1. Quel diabète ?

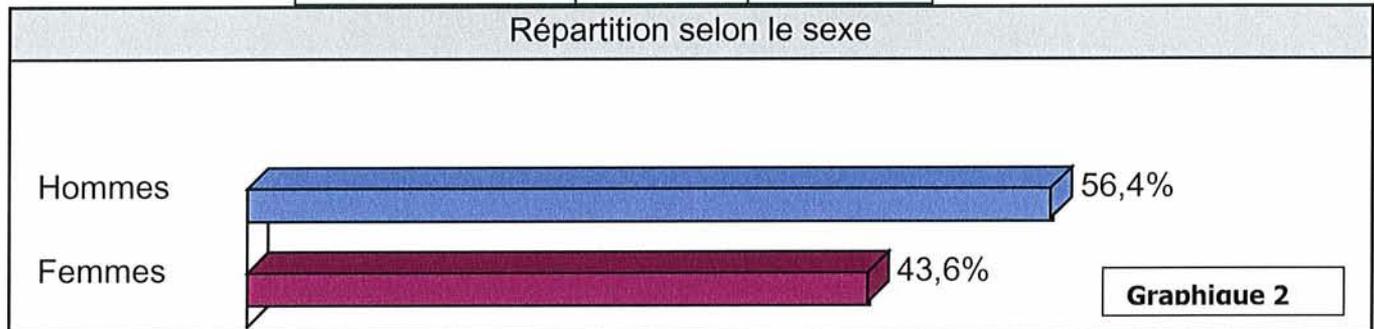


95% des patients inclus dans l'étude ont un diabète de type 2.
5% des patients sont porteurs d'un diabète secondaire, généralement secondaire à une pancréatite chronique calcifiante.
L'étude ne comporte pas de patient diabétique de type 1.

2. Sexe de la population

On observe une prédominance masculine au sein de la population étudiée avec un sex ratio H/F=1,3.

| sexe | Nb. cit. | Fréq. |
|------------|----------|-------|
| Hommes | 22 | 56,4% |
| Femmes | 17 | 43,6% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |



3. L'âge de la population

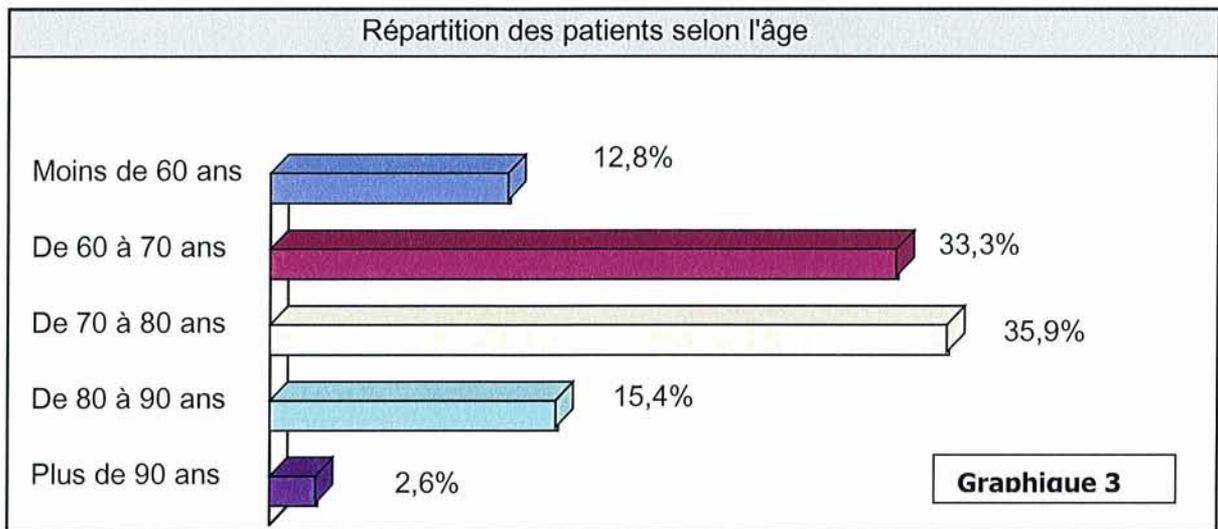
L'âge des patients inclus varient de 50 à 91 ans avec une moyenne de 71 ans, soit 8 ans de plus que la moyenne nationale obtenue d'après une étude de 1999 [6].

Environ 2/3 des patients ont entre 60 et 80 ans. La moyenne d'âge des femmes est supérieure à celle des hommes.

| Classes d'âge | Nb. cit. | Fréq. |
|-----------------|----------|-------|
| Moins de 60 ans | 5 | 12,8% |
| De 60 à 70 ans | 13 | 33,3% |
| De 70 à 80 ans | 14 | 35,9% |
| De 80 à 90 ans | 6 | 15,4% |
| Plus de 90 ans | 1 | 2,6% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |

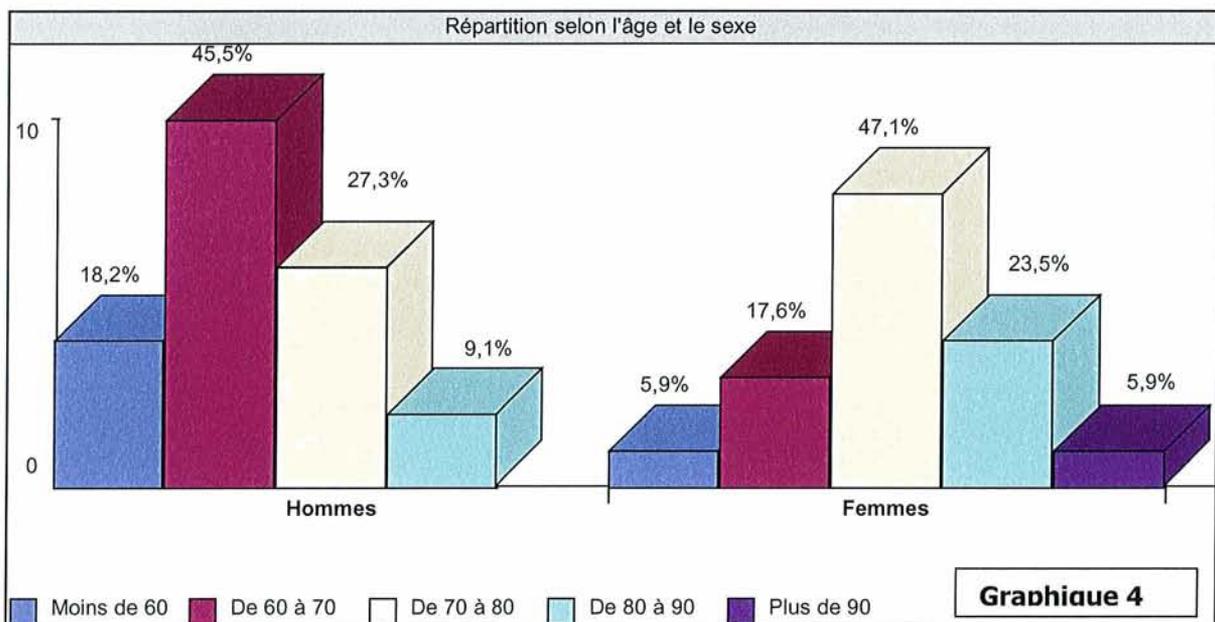
La dépendance est très significative. $\chi^2 = 15,74$, ddl = 4, 1-p = 99,66%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

Minimum = 50 ans, Maximum = 91 ans, Moyenne = 71,31 ans
5 classes ont été identifiées :



| Moyenne | âge |
|---------|-----------|
| Hommes | 67,73 ans |
| Femmes | 75,94 ans |
| TOTAL | 71,31 ans |

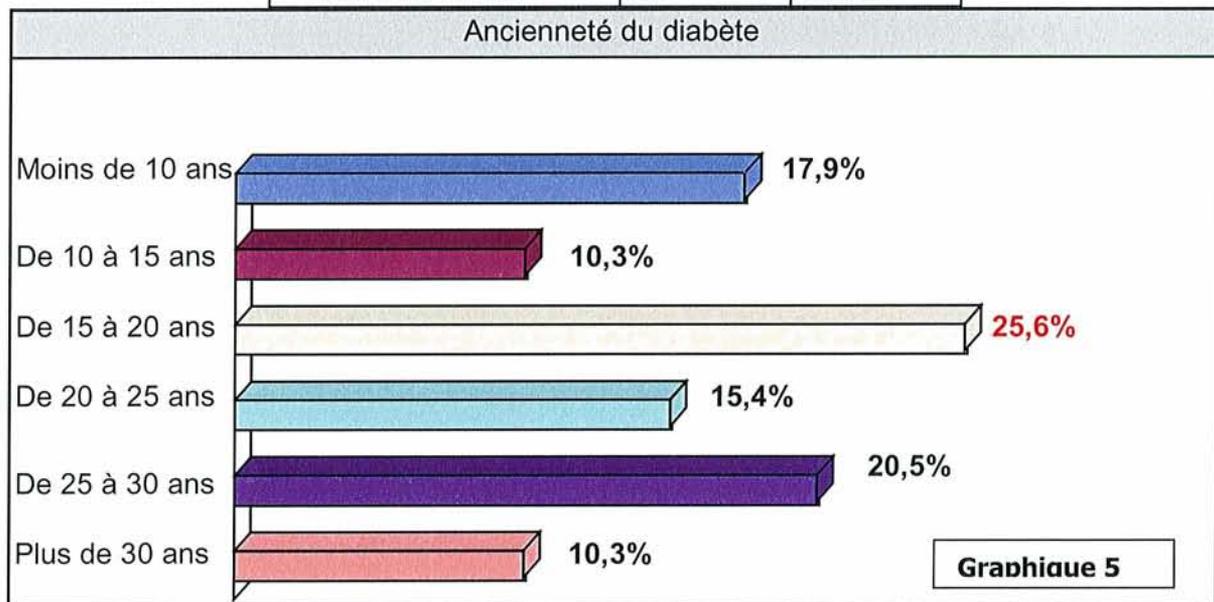
⇒ L'âge en fonction du sexe :



La dépendance est peu significative. $\chi^2 = 7,00$, ddl = 4, 1-p = 86,39%. Attention, 6 (60.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

4. Ancienneté du diabète

| Age du diabète | Nb. cit. | Fréq. |
|-----------------|----------|-------|
| Moins de 10 ans | 7 | 17,9% |
| De 10 à 15 ans | 4 | 10,3% |
| De 15 à 20 ans | 10 | 25,6% |
| De 20 à 25 ans | 6 | 15,4% |
| De 25 à 30 ans | 8 | 20,5% |
| Plus de 30 ans | 4 | 10,3% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |



L'ancienneté du diabète chez les patients étudiés varie de 6 à 37 ans. Dans $\frac{1}{4}$ des cas, la maladie évolue depuis 15 à 20 ans.

5. Quels sont les facteurs de risques vasculaires retrouvés ?

Tous les patients ont au moins un facteur de risque cardio-vasculaire en plus du diabète. La moyenne est de 3 facteurs de risque en plus du diabète.

L'HTA est le facteur de risque cardiovasculaire associé le plus fréquent .

Une dyslipidémie (hyperLDLcholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypoHDLcholestérolémie, hyperLp(a)) est retrouvée chez 77% des patients.

Près de 80% des patients ont un indice de masse corporelle supérieur à 25.

On retrouve une notion de tabagisme actuel ou sevré chez 46% des patients .

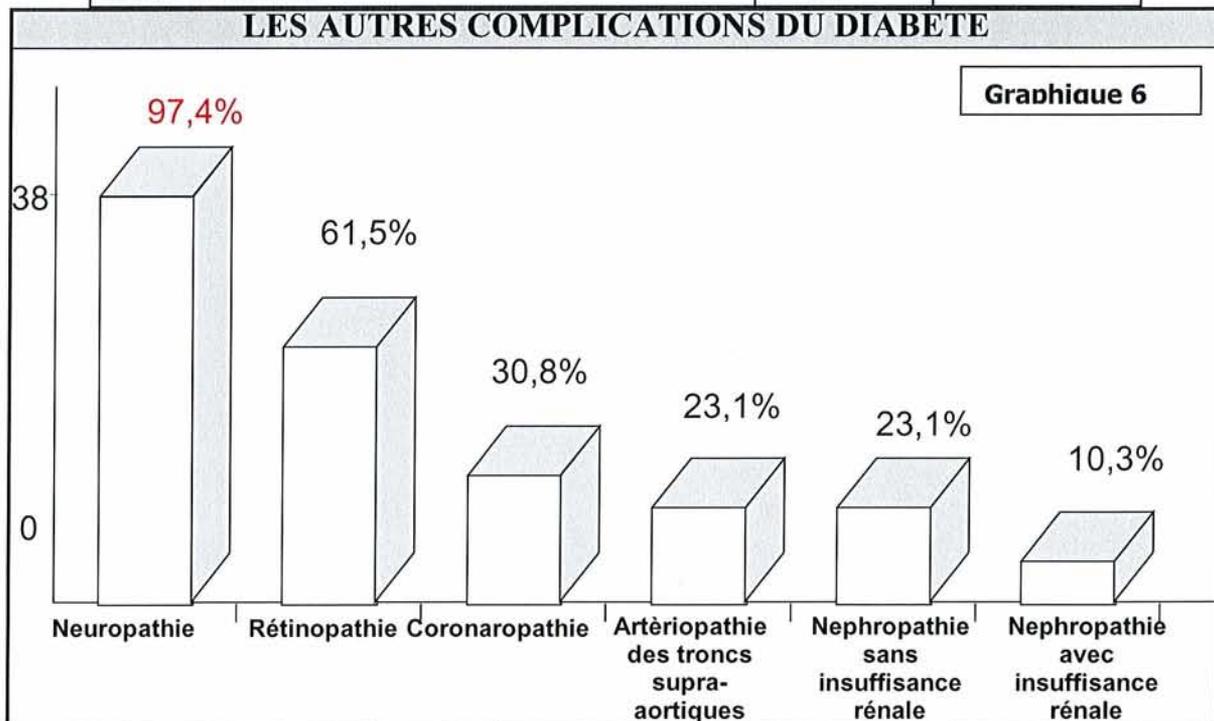
| FACTEURS DE RISQUE | Nb. cit. | Fréq. |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|
| HTA | 32 | 82,05% |
| SURPOIDS | 31 | 79,49% |
| • Surcharge pondérale (BMI 25 à 30) | 18 | 46,15% |
| • Obésité (BMI >30) | 13 | 33,3% |
| DYSLIPIDEMIES | 30 | 76,92% |
| • Hypercholestérolémie | 13 | 33,33% |
| • HypoHDLémie | 3 | 7,69% |
| • Hypertriglycémie | 8 | 20,51% |
| • Lpa > 300 mg/l | 6 | 15,38% |
| TABAC | 18 | 46,15% |
| • Fumeur actuel | 6 | 15,38% |
| • Ancien fumeur | 12 | 30,77% |
| ANTECEDENTS FAMILIAUX | 5 | 12,82% |
| TOTAL OBS. | 39 | |

| Facteurs De Risques | Nb. cit. | Fréq. |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|
| HTA | 32 | 82,05% |
| Surcharge pondérale (BMI : 25 à 30) | 18 | 46,15% |
| Obésité (BMI :>30) | 13 | 33,33% |
| Hypercholesterolémie | 13 | 33,33% |
| Ancien fumeur | 12 | 30,77% |
| Hypertriglycémie | 8 | 20,51% |
| Fumeur actuel | 6 | 15,38% |
| Lpa > 300 mg/l | 6 | 15,38% |
| Antécédents Familiaux | 5 | 12,82% |
| HypoHDLémie | 3 | 7,69% |
| TOTAL OBS. | 39 | |

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (10 au maximum).La dépendance est très significative. $\chi^2 = 56,41$, ddl = 10, 1-p = >99,99%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité

6. Les autres complications du diabète associées

| Les Autres Complications | Nb. cit. | Fréq. |
|--|----------|-------|
| Neuropathie | 38 | 97,4% |
| Rétinopathie | 24 | 61,5% |
| Coronaropathie | 12 | 30,8% |
| Artériopathie des troncs supra-aortiques | 9 | 23,1% |
| Néphropathie sans insuffisance rénale | 9 | 23,1% |
| Néphropathie avec insuffisance rénale | 4 | 10,3% |
| TOTAL OBS. | 39 | |



Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (6 au maximum). La dépendance est très significative. $\chi^2 = 50,38$, ddl = 6, 1-p = >99,99%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

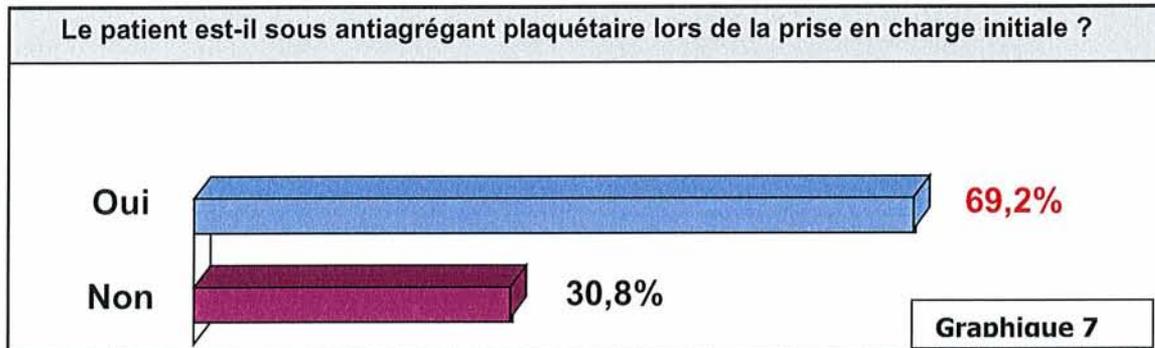
Tous les patients ont au moins une complication autre que l'artérite des membres inférieurs. La moyenne est de 2,6 complications associées.

La neuropathie est la complication la plus fréquente .

Par ordre de fréquence, ce sont ensuite les complications microvasculaires : 61,5% des patients présentent une rétinopathie et 33,4% présentent une néphropathie avec ou sans insuffisance rénale.

La fréquence des atteintes macrovasculaires est inférieure : 30,8% des patients ont une coronaropathie connue et 23,1% ont une atteinte des vaisseaux à destinée cérébrale.

7. Lors de la prise en charge initiale le patient est-il sous anti-agrégant plaquettaire

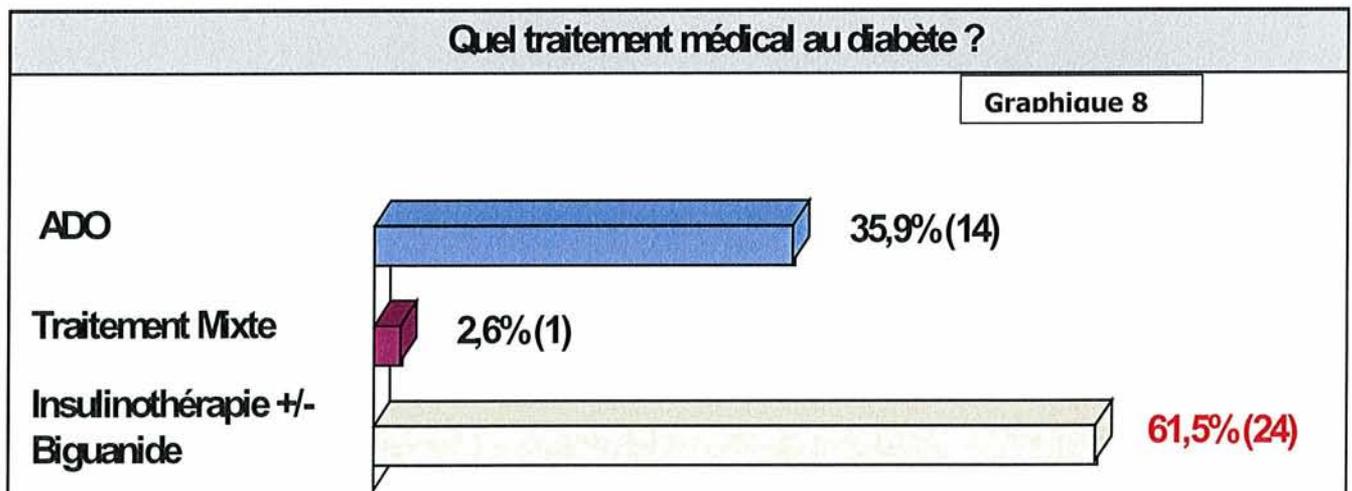


La dépendance est significative. $\chi^2 = 5,77$, ddl = 1, 1-p = 98,37%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

Lors de la prise en charge initiale, 70% des patients sont sous traitement anti-agrégant plaquettaire en raison de manifestations cardiovasculaires ischémiques antérieures (atteinte coronarienne, carotidienne ou des artères des membres inférieurs) .

8. Quelle thérapeutique médicale du diabète ?

Lors de la prise en charge initiale, 64% des patients sont traités par insuline (traitement mixte, insuline seule ou avec des biguanides) et 36% sont traités par ADO seuls.

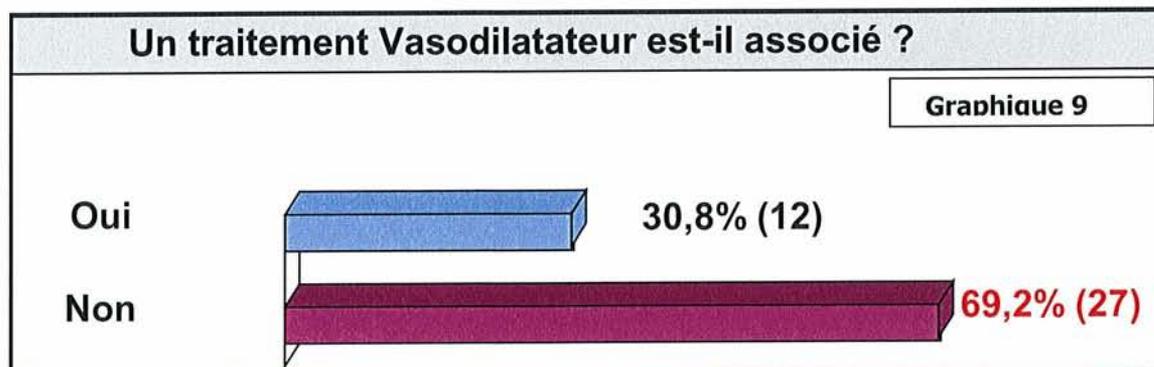


La dépendance est très significative. $\chi^2 = 20,46$, ddl = 2, 1-p = >99,99%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité. 39 observations.

Traitement Mixte : ADO plus insulinothérapie au coucher par une insuline retard

ADO: Anti Diabétiques Oraux

9. Présence d'un traitement vasodilatateur lors de la prise en charge initiale?



La dépendance est significative. $\chi^2 = 5,77$, ddl = 1, 1-p = 98,37%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité. Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de citations.

Lors de la prise en charge initiale, 30% des patients bénéficient d'un traitement vasodilatateur.

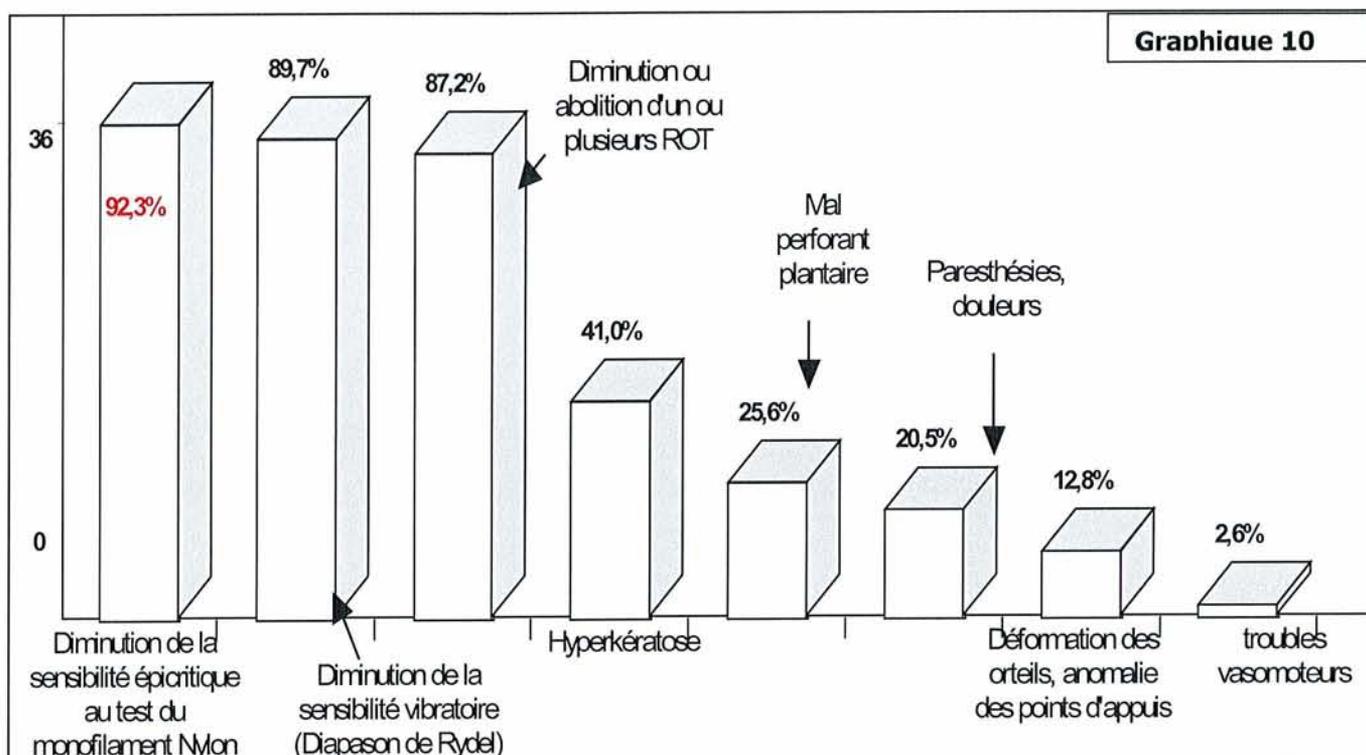
A titre indicatif

| TRAITEMENT | Nb.cit. |
|------------|---------|
| FONZYLANE | 6 |
| TORENTAL | 3 |
| VADILEX | 2 |
| DI-ACTANE | 1 |
| TOTAL | 12 |

B. Les données cliniques

1. Signes de neuropathie

| Signes de neuropathie | Nb. cit. | Fréq. |
|--|----------|-------|
| Diminution de la sensibilité épicrotique au test du monofilament Nylon) | 36 | 92,3% |
| Diminution de la sensibilité vibratoire (Diapason de Rydel) | 35 | 89,7% |
| Diminution ou abolition d'un ou plusieurs ROT | 34 | 87,2% |
| Hyperkératose | 16 | 41,0% |
| Mal perforant plantaire | 10 | 25,6% |
| Paresthésies, douleurs | 08 | 20,5% |
| Déformation des orteils, anomalie des points d'appuis | 05 | 12,8% |
| Troubles vasomoteurs | 01 | 2,6% |
| TOTAL OBS. | 39 | |



Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (9 au maximum).
 La dépendance est très significative. $\chi^2 = 82,48$, $ddl = 8$, $1-p = >99,99\%$.
 Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

Tous les patients inclus ont au moins un signe clinique de neuropathie. Les signes les plus fréquents sont les signes sensitifs détectables lors de l'examen clinique. Un patient sur quatre a un trouble trophique à type de mal perforant plantaire.

2. Les signes d'artériopathie

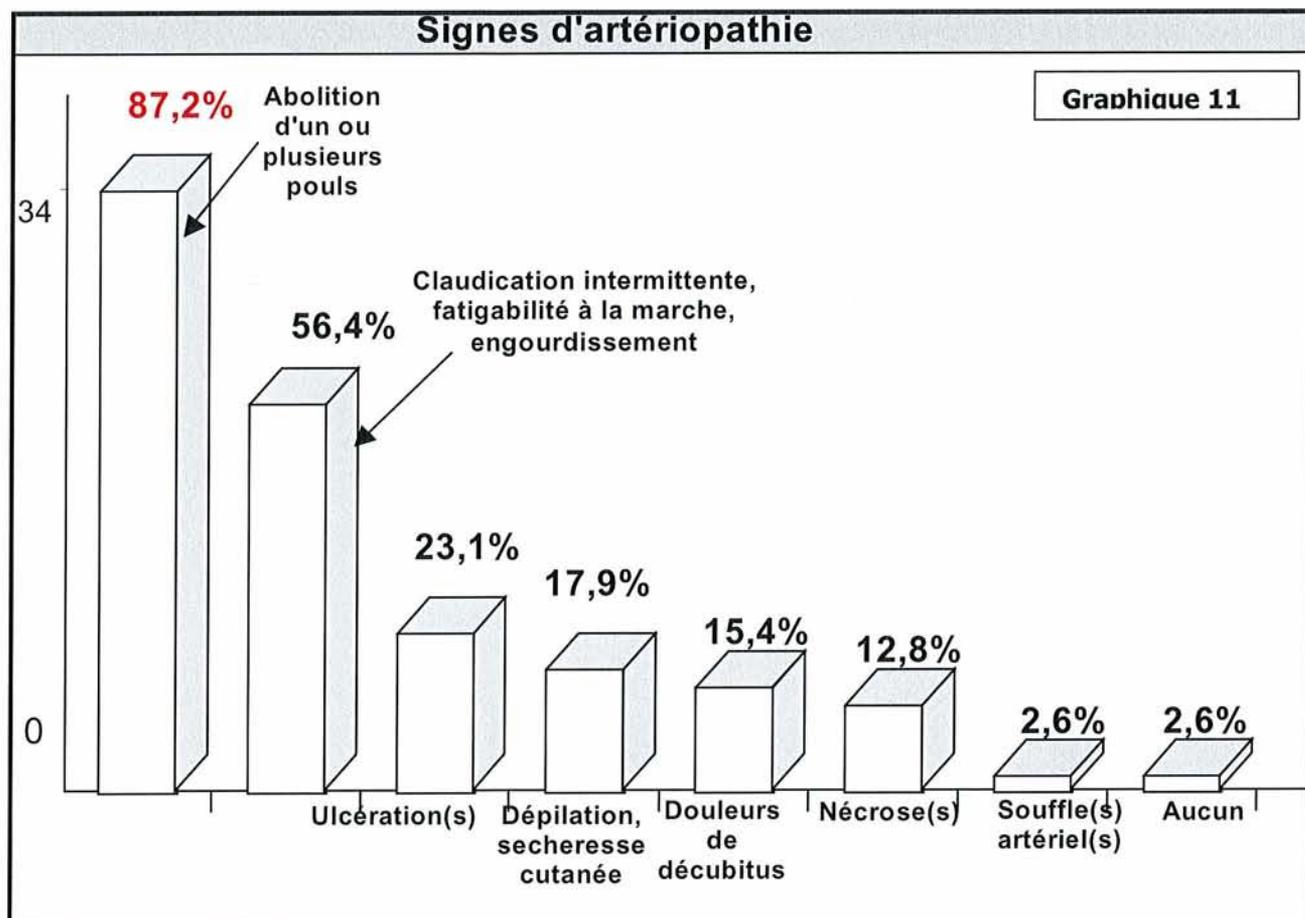
| Signes d'artériopathie retrouvés | Nb. cit. | Fréq. |
|---|-----------|-------|
| Abolition d'un ou plusieurs pouls | 34 | 87,2% |
| Claudication intermittente, fatigabilité à la marche, engourdissement | 22 | 56,4% |
| Ulcération(s) | 9 | 23,1% |
| Dépilation, sécheresse cutanée | 7 | 17,9% |
| Douleurs de décubitus | 6 | 15,4% |
| Nécrose(s) | 5 | 12,8% |
| Souffle(s) artériel(s) | 1 | 2,6% |
| Aucun | 1 | 2,6% |
| TOTAL OBS. | 39 | |

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (7 au maximum).
 La dépendance est très significative. $\chi^2 = 87,52$, $ddl = 8$, $1-p = >99,99\%$.
 Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

Un ou plusieurs pouls ne sont pas perçus chez 87% des patients soit 34 patients sur 39.

Dans 5 cas c'est-à-dire 13%, les pouls périphériques sont tous perçus à la palpation .

Dans un cas soit 3%, il n'existe aucun symptôme clinique d'artériopathie des membres inférieurs.

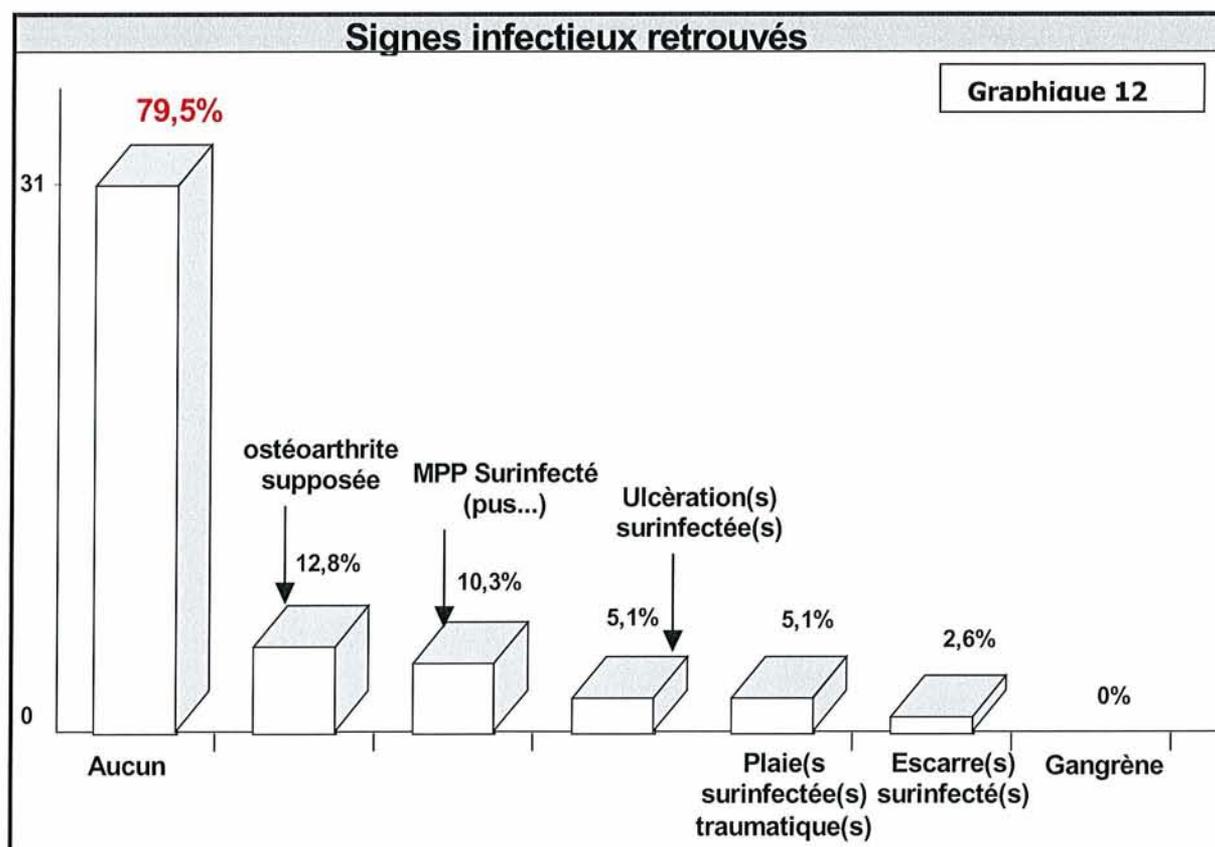


3. Signes Infectieux

| Signes d'infections retrouvés | Nb. cit. | Fréq. |
|--|----------|-------|
| Aucun | 31 | 79,5% |
| ostéoarthrite supposée | 5 | 12,8% |
| MPP Surinfecté (pus...) | 4 | 10,3% |
| Ulcération(s) surinfectée(s) | 2 | 5,1% |
| Plaie(s) traumatique(s) surinfectée(s) | 2 | 5,1% |
| Escarre(s) surinfecté(s) | 1 | 2,6% |
| Gangrène | 0 | 0,0% |
| TOTAL OBS. | 39 | |

Le nombre de citations est supérieur au nombre d'observations du fait de réponses multiples (6 au maximum). La dépendance est très significative. $\chi^2 = 112,27$, ddl = 7, 1-p = >99,99%.. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

80% des patients ne présentent aucun signe de pied infectieux.



4. Equilibre glycémique basé sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

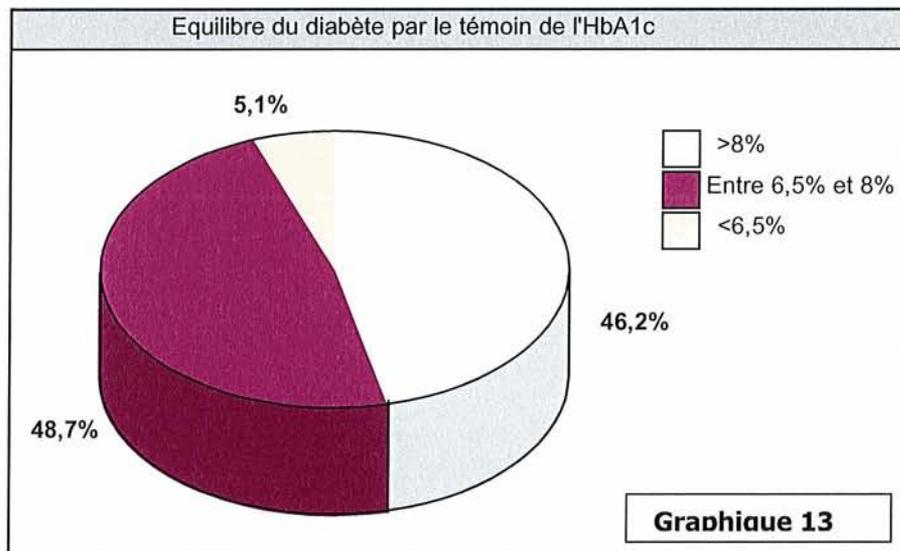
| Hba1c | Nb. cit. | Fréq. |
|------------------|----------|-------|
| >8% | 18 | 46,2% |
| Entre 6,5% et 8% | 19 | 48,7% |
| <6,5% | 2 | 5,1% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 14,00$, ddl = 2, 1-p = 99,91%.
Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

46% des patients ont un diabète mal équilibré.

Presque un patient sur 2 ont un diabète moyennement équilibré.

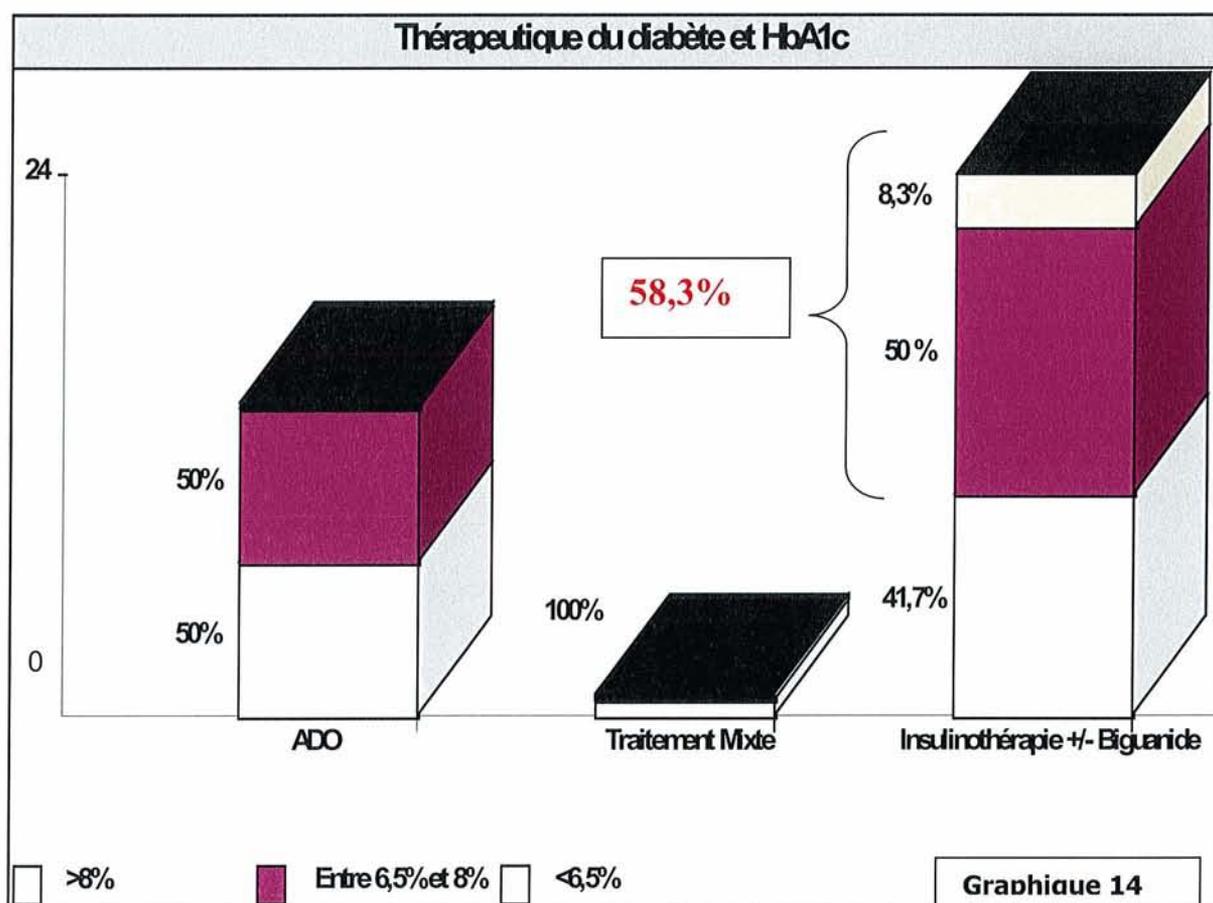
5% des patients ont un diabète bien équilibré.



⇒ Thérapeutique du diabète et équilibre glycémique basée sur l'HBA1C au moment de la prise en charge

| TTT diab/Hba1c | >8% | Entre 6,5% et 8% | <6,5% | TOTAL |
|--------------------------------|------------|------------------|-----------|-----------|
| ADO | 50,0% (7) | 50,0% (7) | 0,0% (0) | 100% (14) |
| Traitement Mixte | 100% (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) | 100% (1) |
| Insulinothérapie +/- Biguanide | 41,7% (10) | 50,0% (12) | 8,3% (2) | 100% (24) |
| TOTAL | 46,2% (18) | 48,7% (19) | 5,1% (2) | 100% (39) |

La dépendance n'est pas significative. $\chi^2 = 2,53$, ddl = 4, 1-p = 36,03%. Attention, 5 (55.6%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

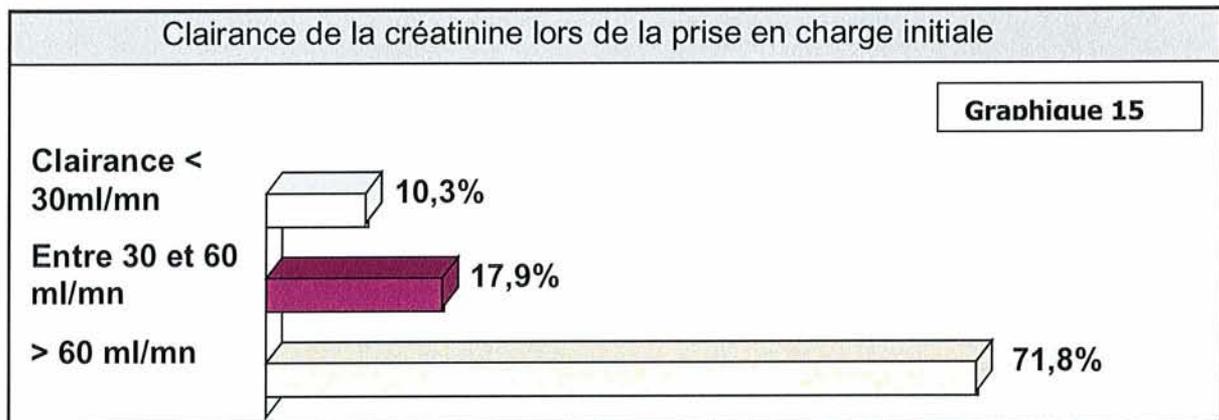


Sous traitement antidiabétique oral seul, le diabète est correctement équilibré dans la moitié des cas. Les patients sous insulinothérapie conventionnelle ont un meilleur équilibre.

5. Etat de la fonction rénale au moment de la prise en charge par la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

| Clairance | Nb. cit. | Fréq. |
|----------------------|----------|-------|
| Clairance < 30ml/mn | 4 | 10,3% |
| Entre 30 et 60 ml/mn | 7 | 17,9% |
| > 60 ml/mn | 28 | 71,8% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |

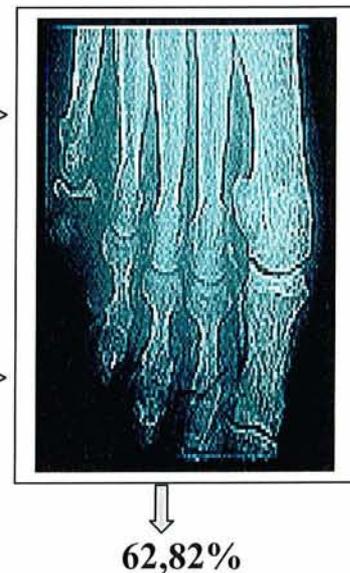
Au moment de la prise en charge, 72% des patients ont une fonction rénale normale ; 10% ont une insuffisance rénale sévère et 18% une insuffisance rénale modérée.



La dépendance est très significative. $\chi^2 = 26,31$, $ddl = 2$, $1-p = >99,99\%$. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité.

C. Les données radiologiques

| Rx pied droit | Nb.cit. | Fréq. |
|--------------------------|---------|--------|
| Non- réponse | 1 | 2,56% |
| Normale | 8 | 20,51% |
| Médiacalcosé | 24 | 61,54% |
| Ostéite ou ostéoarthrite | 4 | 10,26% |
| Déformations osseuses | 12 | 30,77% |
| TOTAL OBS. | 39 | |
| Rx pied gauche | Nb.cit. | Fréq. |
| Normale | 8 | 20,51% |
| Médiacalcosé | 25 | 64,10% |
| Ostéite ou ostéoarthrite | 2 | 5,13% |
| Déformations osseuses | 12 | 30,77% |
| TOTAL OBS. | 39 | |



Plus d'un patient sur deux a une médiacalcosé visible radiologiquement.

D. Les données du doppler continu

1. L'index de pression systolique (IPS) de cheville

Sur 77 examens Doppler réalisés (un patient amputé du membre inférieur droit), 2/3 des index de pression systolique de cheville sont supérieurs à 0,9 c'est-à-dire normaux selon les normes utilisées actuellement. Cependant, nous savons que l'IPS peut être surestimé en cas de diabète du fait de la médiacalcosé.

1/3 des index de pression systolique de cheville sont inférieurs à 0,9.

| | Non- réponse | IPS < 0.9 | IPS > 0.9 | TOTAL |
|----------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Droite | 2,56% (1) | 33,33% (13) | 64,10% (25) | 100% (39) |
| Gauche | 0,00% (0) | 33,33% (13) | 66,67% (26) | 100% (39) |
| Ensemble | 1,28% (1) | 33,33% (26) | 65,38% (51) | 100% (78) |

La dépendance n'est pas significative. $\chi^2 = 1,02$, ddl = 2, 1-p = 39,94%. Attention, 2 (33.3%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables.

⇒ IPS et médiacalcosse

Parmis les cas de médiacalcosse (49 au total), la répartition par rapport à l'IPS est la suivante :

| DROITE | IP cheville Dte < 0.9 | IP cheville Dte > 0.9 | TOTAL |
|---------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Médiacalcosse | 11(45,83%) | 13 (54,16%) | 24 |
| GAUCHE | IPcheville gche < 0.9 | IP cheville Gche > 0.9 | TOTAL |
| Médiacalcosse | 10(40,00 %) | 15 (60,00%) | 25 |
| TOTAL | 22(44,89%) | 28 (57,14%) | 49 |

Il existe une médiacalcosse dans plus de la moitié des cas où l'IPS est supérieur à 0,9 (57%) et dans 45% des cas où l'IPS est inférieur à 0,9.

⇒ IPS et localisation de l'atteinte artérielle défini par le doppler

| Localisation/IPS | IPS < 0,9 | IPS > 0,9 |
|--------------------------|-----------|-----------|
| Atteinte proximale | 1 | 1 |
| Atteinte proximo-distale | 15 | 18 |
| Atteinte distale | 10 | 32 |

Plus de la moitié des patients (54%) ont une atteinte artérielle distale visible sur les courbes Doppler ; 43% des patients ont une atteinte proximo-distale et 3% ont une atteinte proximale pure.

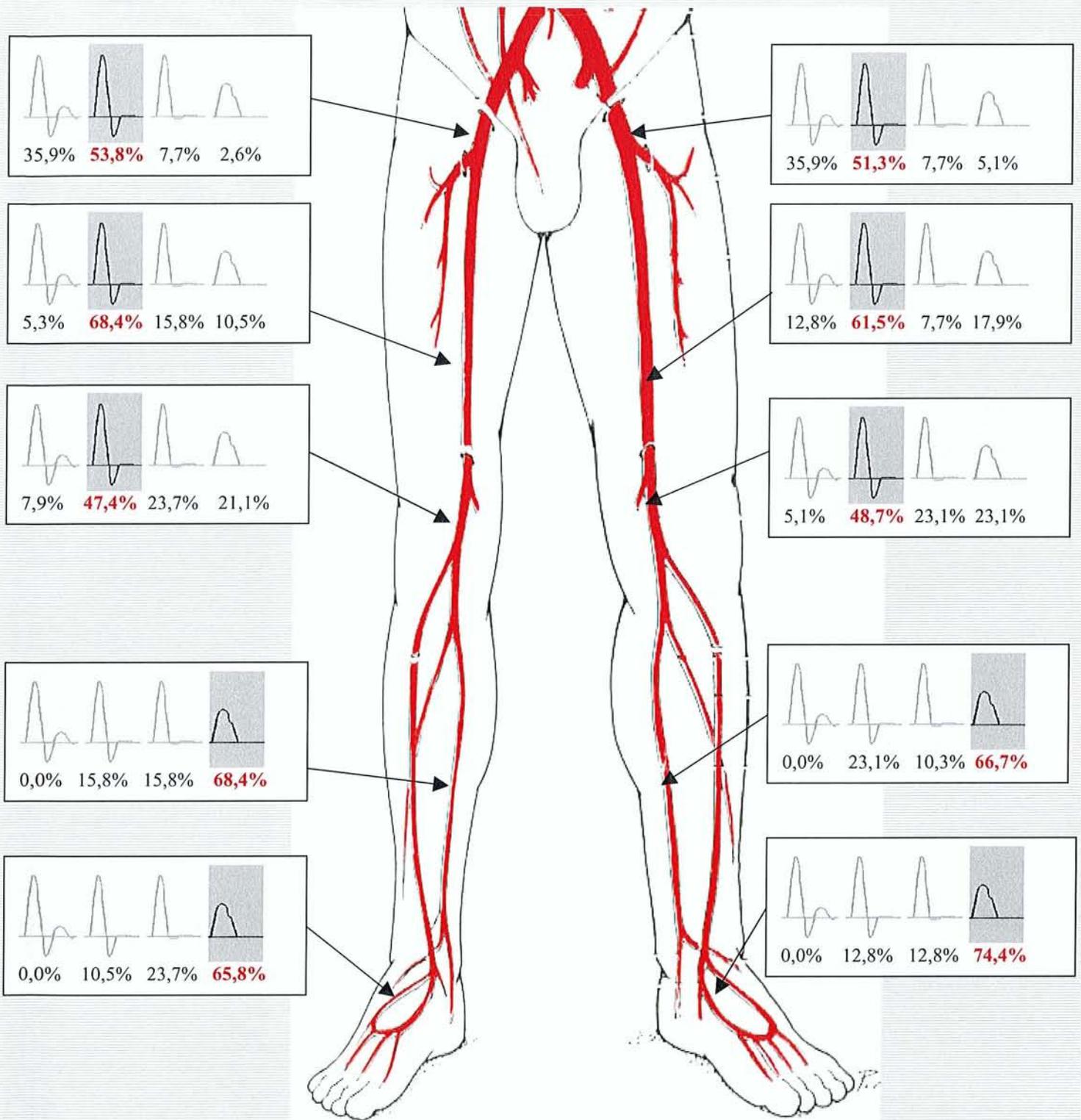
Il est intéressant de constater que plus de la moitié des patients avec un IPS > 0,9 ont une atteinte artérielle distale au Doppler.

2. Doppler vélocimétrique : aspect des courbes

Dans tous les cas , il existe une artériopathie distale avec une atteinte tibiale postérieure et/ou pédiuse. Dans plus de 2 cas sur 3, cette atteinte est sévère d'après la morphologie des courbes Doppler.

L'atteinte proximale est moins fréquente et moins sévère :

- 64% d'atteinte fémorale commune
- 82% d'atteinte fémorale superficielle
- 87% d'atteinte poplitée



Graphique 16

Données du doppler vélocimétrique artériel : aspect des courbes

Données du Doppler vélocimétrique artériel du Membre Inférieur Droit :
Aspect des Courbes

| | Normales | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | TOTAL |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | |
| FCD | 35,9% (14) | 53,8% (21) | 7,7% (3) | 2,6% (1) | 100% (39) |
| FSD | 5,3% (2) | 68,4% (26) | 15,8% (6) | 10,5% (4) | 100% (38) |
| PoD | 7,9% (3) | 47,4% (18) | 23,7% (9) | 21,1% (8) | 100% (38) |
| TPD | 0,0% (0) | 15,8% (6) | 15,8% (6) | 68,4% (26) | 100% (38) |
| PédD | 0,0% (0) | 10,5% (4) | 23,7% (9) | 65,8% (25) | 100% (38) |
| Ensemble | 9,9% (19) | 39,3% (75) | 17,3% (33) | 33,5% (64) | 100% (191) |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 107,77$, ddl = 12, 1-p = >99,99%. Attention, 5 (25.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables.

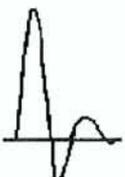
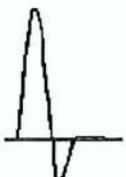
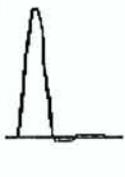
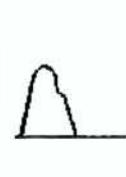
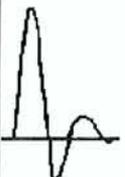
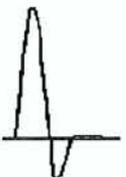
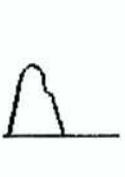
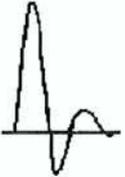
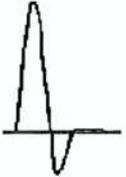
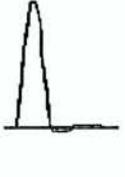
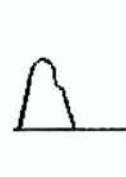
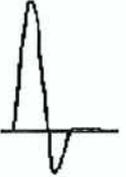
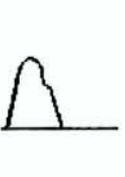
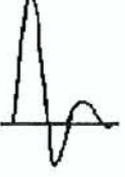
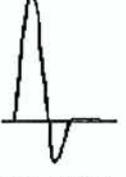
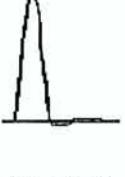
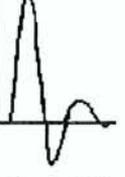
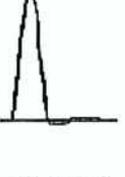
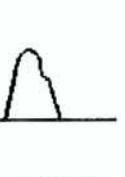
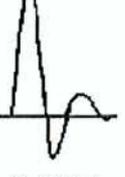
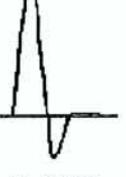
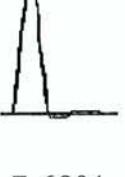
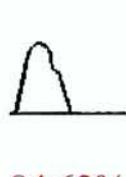
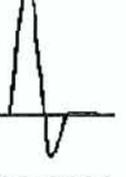
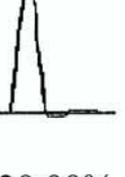
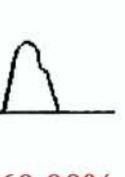
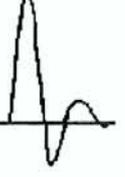
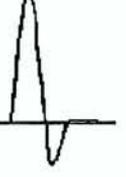
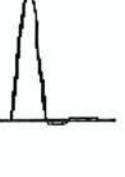
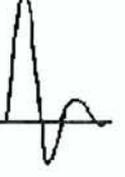
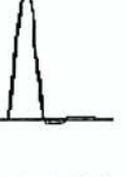
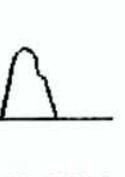
Données du Doppler vélocimétrique artériel du Membre Inférieur Gauche:
Aspect des Courbes

| | Normales | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | TOTAL |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | | | |
| FCG | 35,9% (14) | 51,3% (20) | 7,7% (3) | 5,1% (2) | 100% (39) |
| FSG | 12,8% (5) | 61,5% (24) | 7,7% (3) | 17,9% (7) | 100% (39) |
| PoG | 5,1% (2) | 48,7% (19) | 23,1% (9) | 23,1% (9) | 100% (39) |
| TPG | 0,0% (0) | 23,1% (9) | 10,3% (4) | 66,7% (26) | 100% (39) |
| PédG | 0,0% (0) | 12,8% (5) | 12,8% (5) | 74,4% (29) | 100% (39) |
| Ensemble | 10,8% (21) | 39,5% (77) | 12,3% (24) | 37,4% (73) | 100% (195) |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 94,52$, ddl = 12, 1-p = >99,99%. Attention, 10 (50.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables.

3. IPS et aspect des courbes

Graphique 17

| | Index de Pression < 0.9 | | | | Index de Pression > 0.9 | | | |
|------------------------------|---|--|--|---|--|---|---|---|
| FCD FCG |  46,15% 38,46% |  30,77% 53,85% |  23,08% 7,69% |  0,00% 0,00% |  32,00% 34,62% |  64,00% 50,00% |  0,00% 7,69% |  4,00% 7,69% |
| FSD FSG |  7,69% 0,00% |  46,15% 53,85% |  30,77% 15,38% |  15,38% 30,77% |  4,00% 19,23% |  80,00% 65,38% |  8,00% 3,85% |  8,00% 11,54% |
| Pop.D Pop.G |  0,00% 0,00% |  30,77% 46,15% |  15,38% 30,77% |  53,85% 23,08% |  12,00% 7,69% |  56,00% 50,00% |  28,00% 19,23% |  4,00% 23,08% |
| TPD TPG |  0,00% 0,00% |  7,69% 7,69% |  7,69% 7,69% |  84,62% 84,62% |  0,00% 0,00% |  20,00% 30,77% |  20,00% 11,54% |  60,00% 57,69% |
| Péd.D Péd.G |  0,00% 0,00% |  0,0% 7,69% |  23,08% 7,69% |  76,92% 84,62% |  0,00% 0,00% |  16,00% 15,38% |  24,00% 15,38% |  60,00% 69,23% |

Les atteintes fémorales profondes et superficielles sont plus fréquentes quand l'IPS est $> 0,9$. La même constatation peut être faite sur l'artère poplitée.

On observe l'inverse dans le territoire artériel proximal : l'artérite est plus fréquente et aussi plus sévère quand l'IPS est $< 0,9$.

Membre inférieur Droit : Fémorale commune droite

| FCD | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-------------|----------------|---|---|---|-----------|
| IPS $< 0,9$ | 46,15% (6) | 30,77% (4) | 23,08% (3) | 0,00%(0) | 100% (13) |
| IPS $> 0,9$ | 32,00% (8) | 64,00% (16) | 0,00% (0) | 4,00% (1) | 100% (25) |
| TOTAL | 35,90% (14) | 53,85% (20) | 7,69% (3) | 2,56% (1) | 100% (38) |

La dépendance est significative. $\chi^2 = 8,55$, ddl = 3, 1-p = 96,41%. Attention, 5 (62.5%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

Membre inférieur Droit : Fémorale superficielle droite

| FSD | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|--------------|------------|---|---|---|-----------|
| IIPS $< 0,9$ | 7,69% (1) | 46,15% (6) | 30,77% (4) | 15,38% (2) | 100% (13) |
| IPS $> 0,9$ | 4,00% (1) | 80,00% (20) | 8,00% (2) | 8,00% (2) | 100% (25) |
| TOTAL | 5,13% (2) | 66,67% (26) | 15,38% (6) | 10,26% (4) | 100% (38) |

La dépendance n'est pas significative. $\chi^2 = 4,90$, ddl = 3, 1-p = 82,11%. Attention, 6 (75.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

Membre inférieur Droit : Poplitée Droite

| PoD | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-------------|-------------|---|---|---|-----------|
| IPS $< 0,9$ | 0,00%(0) | 30,77%(4) | 15,38%(2) | 53,85% (7) | 100% (13) |
| IPS $> 0,9$ | 12,00% (3) | 56,00% (14) | 28,00% (7) | 4,00% (1) | 100% (25) |
| TOTAL | 7,69%(3) | 46,15% (18) | 23,08%(9) | 20,51%(8) | 100% (38) |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 13,38$, ddl = 3, 1-p = 99,61%. Attention, 4 (50.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

Membre inférieur Droit : Tibiale Postérieure Droite

| TPD | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 7,69% (1) | 7,69% (1) | 84,62% (11) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 0,00% (0) | 20,00% (5) | 20,00% (5) | 60,00% (15) | 100% (25) |
| TOTAL | 0,00% (0) | 15,38% (6) | 15,38% (6) | 66,67% (26) | 100% (38) |

Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

Membre inférieur Droit : Pédiuse Droite

| PédD | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 0,00% (0) | 23,08% (3) | 76,92% (10) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 0,00% (0) | 16,00% (4) | 24,00% (6) | 60,00% (15) | 100% (25) |
| TOTAL | 0,00% (0) | 10,26% (4) | 23,08% (9) | 64,10% (25) | 100% (38) |

Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

Membre inférieur Gauche : Fémorale Commune Gauche

| FCG | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|-------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 38,46% (5) | 53,85% (7) | 7,69% (1) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 34,62% (9) | 50,00% (13) | 7,69% (2) | 7,69% (2) | 100% (26) |
| TOTAL | 35,90% (14) | 51,28% (20) | 7,69% (3) | 5,13% (2) | 100% (39) |

La dépendance n'est pas significative. $\chi^2 = 1,06$, ddl = 3, 1-p = 21,34%. Attention, 5 (62.5%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

Membre inférieur Gauche : Fémorale Superficielle Gauche

| FSG | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|-------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 53,85% (7) | 15,38% (2) | 30,77% (4) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 19,23% (5) | 65,38% (17) | 3,85% (1) | 11,54% (3) | 100% (26) |
| TOTAL | 12,82% (5) | 61,54% (24) | 7,69% (3) | 17,95% (7) | 100% (39) |

La dépendance est peu significative. $\chi^2 = 5,97$, $ddl = 3$, $1-p = 88,71\%$. Attention, 6 (75.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

Membre inférieur Gauche : Poplitée Gauche

| PoG | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 46,15% (6) | 30,77% (4) | 23,08% (3) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 7,69% (2) | 50,00% (13) | 19,23% (5) | 23,08% (6) | 100% (26) |
| TOTAL | 5,13% (2) | 48,72% (19) | 23,08% (9) | 23,08% (9) | 100% (39) |

La dépendance n'est pas significative. $\chi^2 = 1,53$, $ddl = 3$, $1-p = 32,38\%$. Attention, 4 (50.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations.

Membre inférieur Gauche : Tibiale Postérieure Gauche

| TPG | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 7,69% (1) | 7,69% (1) | 84,62 (11) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 0,00% (0) | 30,77% (8) | 11,54% (3) | 57,69 (15) | 100% (26) |
| TOTAL | 0,00% (0) | 23,08% (9) | 10,26% (4) | 66,67 (26) | 100% (39) |

Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

Membre inférieur Gauche : Pédieuse Gauche

| PédG | Normales | Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) | Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) | Stade 3 (plus diminution onde systolique) | TOTAL |
|-----------|------------|---|---|---|-----------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 7,69% (1) | 7,69% (1) | 84,62%(11) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 0,00% (0) | 15,38% (4) | 15,38%(4) | 69,23%(18) | 100% (26) |
| TOTAL | 0,00% (0) | 12,82% (5) | 12,82% (5) | 74,36 (29) | 100% (39) |

Les valeurs du tableau sont les pourcentages en ligne établis sur 39 observations

E. Les données de l'angiographie IRM

On constate que l'athéromatose diffuse est l'anomalie la plus souvent décrite à tous les niveaux, sauf pour l'artère fémorale superficielle où une sténose artérielle est mise en évidence près d'une fois sur deux.

L'angio-IRM confirme l'atteinte distale. On remarque le taux élevé de sténoses fémorales communes, fémorales superficielles et tibiales antérieures. On note aussi un taux d'occlusions artérielles qui augmente nettement en distalité.

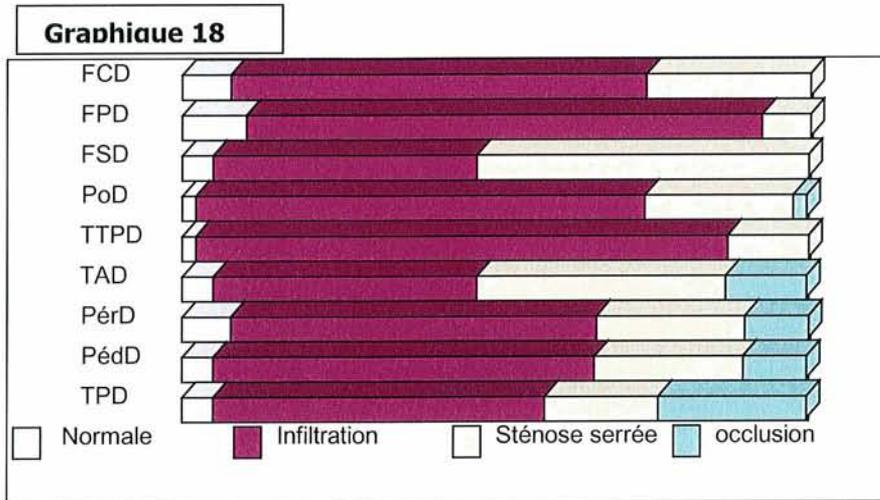
A noter la mise en évidence d'un anévrisme poplité chez un des patients.

⇒ Données de l'angioIRM du Membre Inférieur Droit :

| | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
|------|-----------|--------------|----------------|-----------|-----------|
| FCD | 7,9% (3) | 65,8% (25) | 26,3% (10) | 0,0% (0) | 100% (38) |
| FPD | 10,5%(4) | 81,6% (31) | 7,9% (3) | 0,0% (0) | 100% (38) |
| FSD | 5,3% (2) | 42,1% (16) | 52,6% (20) | 0,0% (0) | 100% (38) |
| PoD | 2,6% (1) | 71,1% (27) | 23,7%(9) | 2,6% (1) | 100% (38) |
| TTPD | 2,6% (1) | 84,2% (32) | 13,2%(5) | 0,0% (0) | 100% (38) |
| TAD | 5,3% (2) | 42,1% (16) | 39,5%(15) | 13,2%(5) | 100% (38) |
| PérD | 7,9% (3) | 57,9% (22) | 23,7%(9) | 10,5%(4) | 100% (38) |
| PédD | 5,3% (2) | 60,5% (23) | 23,7%(9) | 10,5%(4) | 100% (38) |
| TPD | 5,3% (2) | 52,6% (20) | 18,4%(7) | 23,7%(9) | 100% (38) |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 67,99$, $ddl = 24$, $1-p = >99,99\%$. Attention, 18 (50.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables. 38 cas, car un patient est amputé à droite.

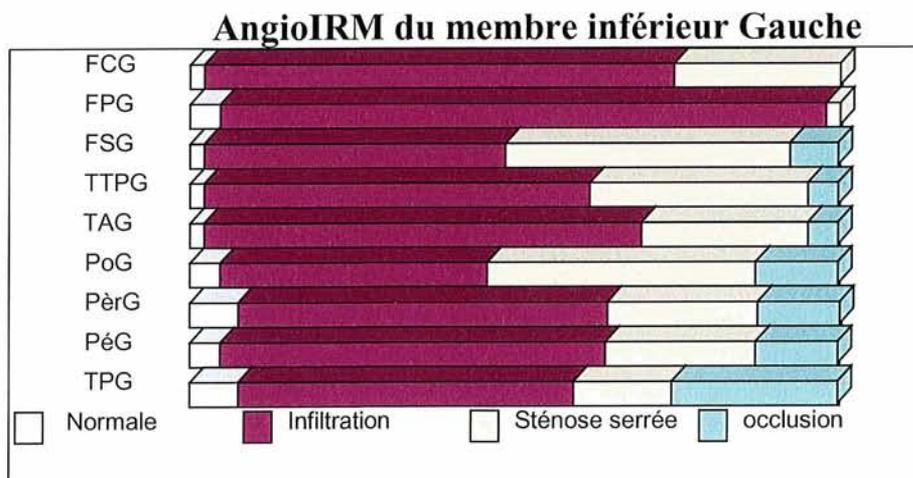
AngioIRM du Membre Inférieur Droit



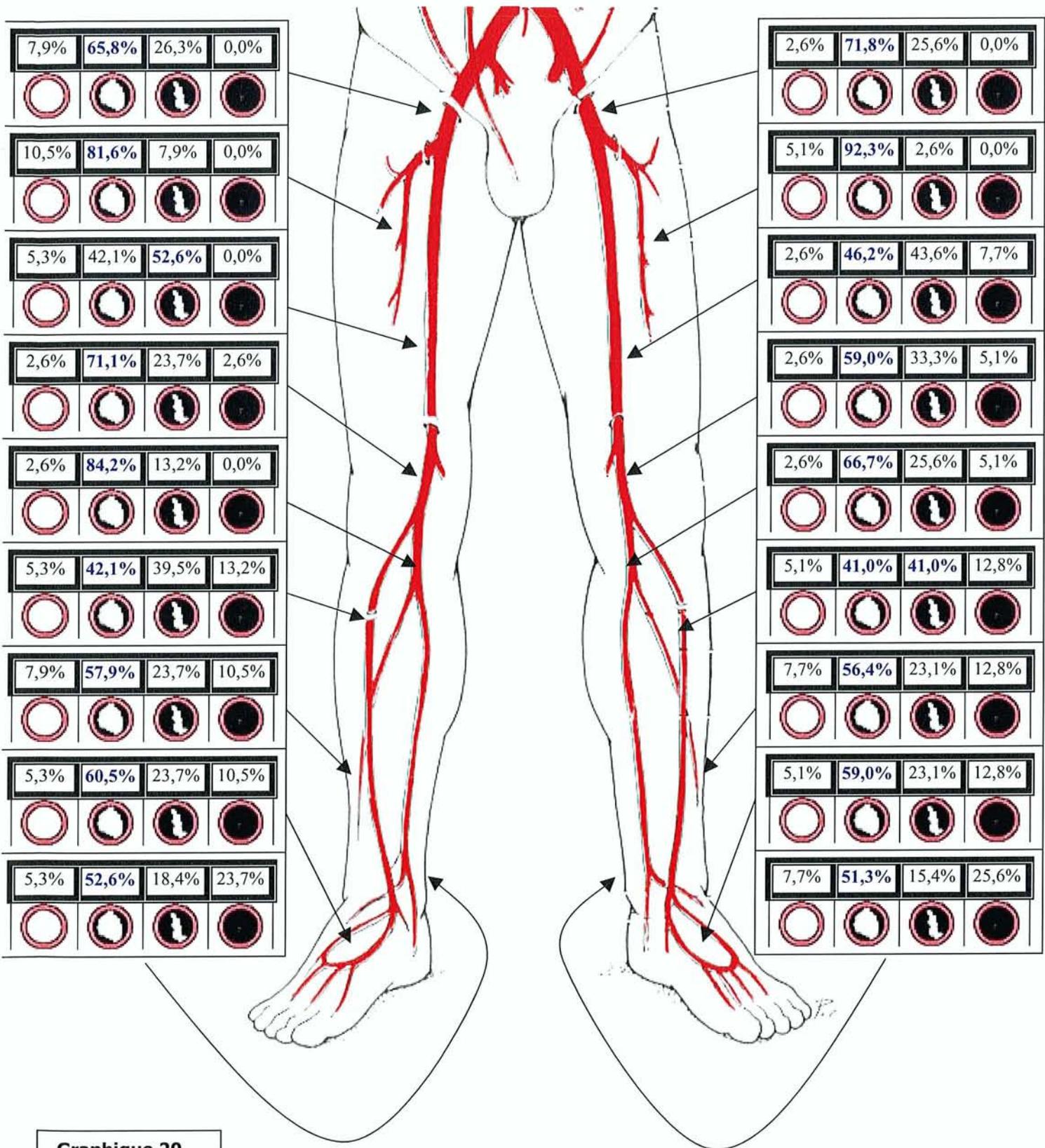
⇒ Données de l'angioIRM du membre inférieur Gauche :

| | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
|------|-----------|--------------|----------------|------------|-----------|
| FCD | 2,6% (1) | 71,8% (28) | 25,6% (10) | 0,0% (0) | 100% (39) |
| FPG | 5,1% (2) | 92,3% (36) | 2,6% (1) | 0,0% (0) | 100% (39) |
| FSG | 2,6% (1) | 46,2% (18) | 43,6% (17) | 7,7% (3) | 100% (39) |
| TTPG | 2,6% (1) | 59,0% (23) | 33,3% (13) | 5,1% (2) | 100% (39) |
| TAG | 2,6% (1) | 66,7% (26) | 25,6% (10) | 5,1% (2) | 100% (39) |
| PoG | 5,1% (2) | 41,0% (16) | 41,0% (16) | 12,8% (5) | 100% (39) |
| PèrG | 7,7% (3) | 56,4% (22) | 23,1% (9) | 12,8% (5) | 100% (39) |
| PéG | 5,1% (2) | 59,0% (23) | 23,1% (9) | 12,8% (5) | 100% (39) |
| TPG | 7,7% (3) | 51,3% (20) | 15,4% (6) | 25,6% (10) | 100% (39) |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 56,27$, ddl = 24, 1-p = 99,98%. Attention, 18 (50.0%) cases ont un effectif théorique inférieur à 5, les règles du χ^2 ne sont pas réellement applicables.



Graphique 19



G. Angio-IRM et Doppler vélocimétrique

L'étude cas par cas des résultats des 77 Doppler comparés aux résultats de l'angio-IRM conclut que :

- Dans 50 cas soit 65%, il existe une bonne concordance entre les résultats des 2 examens
- Dans 26 cas soit 34%, le Doppler montre une atteinte purement distale alors que l'angio-IRM montre des sténoses artérielles proximales et distales
- Dans 1 cas soit 1%, le Doppler montre une atteinte proximo-distale alors que l'angio-IRM ne montre que des lésions proximales (sténose fémorale superficielle et occlusion poplitée).

H. Données de l'IPS et de l'angio-IRM

On constate des sténoses artérielles proximales plus fréquentes quand l'IPS est $>$ à 0,9 et des sténoses artérielles distales plus fréquentes et plus sévères quand l'IPS est $<$ à 0,9.

Ces résultats confirment les données des courbes Doppler en fonction de l'IPS.

| | | N= 26 | | | | N=51 | | | |
|-------|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | INDEX DE PRESSION < 0.9 | | | | INDEX DE PRESSION >0.9 | | | |
| | | NORMAL | INFILTRATION | STENOSE | OCCLUSION | NORMAL | INFILTRATION | STENOSE | OCCLUSION |
| | |  |  |  |  |  |  |  |  |
| FCD | | 7,69% | 76,92% | 15,38% | 0,00% | 8,00% | 60,00% | 32,00% | 0,00% |
| FCG | | 0,00% | 92,31% | 7,69% | 0,00% | 3,85% | 61,54% | 34,62% | 0,00% |
| FPD | | 7,69% | 84,62% | 7,69% | 0,00% | 12,00% | 80,00% | 8,00% | 0,00% |
| FPG | | 0,00% | 92,31% | 7,69% | 0,00% | 7,69% | 92,31% | 0,00% | 0,00% |
| FSD | | 0,00% | 15,38% | 84,62% | 0,00% | 8,00% | 56,00% | 36,00% | 0,00% |
| FSG | | 0,00% | 38,46% | 53,85% | 7,69% | 3,85% | 50,00% | 38,46% | 7,69% |
| PoD | | 0,00% | 61,54% | 30,77% | 7,69% | 4,00% | 76,00% | 20,00% | 0,00% |
| PoG | | 0,00% | 69,23% | 30,77% | 0,00% | 3,85% | 53,85% | 34,62% | 7,69% |
| TTPD | | 0,00% | 84,62% | 15,38% | 0,00% | 4,00% | 84,00% | 12,00% | 0,00% |
| TTPG | | 0,00% | 61,54% | 30,77% | 7,69% | 3,85% | 69,23% | 23,08% | 3,85% |
| TAD | | 0,00% | 38,46% | 46,15% | 15,38% | 8,00% | 44,00% | 36,00% | 12,00% |
| TAG | | 0,00% | 30,77% | 46,15% | 23,08% | 7,69% | 46,15% | 38,46% | 7,69% |
| Pér.D | | 0,00% | 53,85% | 38,46% | 7,69% | 12,00% | 60,00% | 16,00% | 12,00% |
| Pér.G | | 0,00% | 53,85% | 38,46% | 7,69% | 11,54% | 57,69% | 15,38% | 15,38% |
| Péd.D | | 0,00% | 61,54% | 30,77% | 7,69% | 8,00% | 60,00% | 20,00% | 12,00% |
| Péd.G | | 0,00% | 53,85% | 23,08% | 23,08% | 7,69% | 61,54% | 23,08% | 7,69% |
| TPD | | 0,00% | 46,15% | 30,77% | 23,08% | 8,00% | 56,00% | 12,00% | 24,00% |
| TPG | | 0,00% | 38,46% | 15,38% | 46,15% | 11,54% | 57,69% | 15,38% | 15,38% |

Graphique 21

Données de l'angiographie IRM et IPS (Droit)

| FCD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
|-------------|----------------|---------------------|-----------------------|------------------|--------------|
| IPS < 0.9 | 7,69% (1) | 76,92% (10) | 15,38% (2) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 8,00% (2) | 60,00% (15) | 32,00% (8) | 0,00% (0) | 100% (25) |
| FPD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 7,69% (1) | 84,62% (11) | 7,69% (1) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 12,00% (3) | 80,00% (20) | 8,00% (2) | 0,00% (0) | 100% (25) |
| FSD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 15,38% (2) | 84,62% (11) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 8,00% (2) | 56,00% (14) | 36,00% (9) | 0,00% (0) | 100% (25) |
| PoD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 61,54% (8) | 30,77% (4) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 4,00% (1) | 76,00% (19) | 20,00% (5) | 0,00% (0) | 100% (25) |
| TPPD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 84,62% (11) | 15,38% (2) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 4,00% (1) | 84,00% (21) | 12,00% (3) | 0,00% (0) | 100% (25) |
| TAD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 38,46% (5) | 46,15% (6) | 15,38% (2) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 8,00% (2) | 44,00% (11) | 36,00% (9) | 12,00% (3) | 100% (25) |
| PerD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 53,85% (7) | 38,46% (5) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 12,00% (3) | 60,00% (15) | 16,00% (4) | 12,00% (3) | 100% (25) |
| PeD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 61,54% (8) | 30,77% (4) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 8,00% (2) | 60,00% (15) | 20,00% (5) | 12,00% (3) | 100% (25) |
| TPD | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 46,15% (6) | 30,77% (4) | 23,08% (3) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 8,00% (2) | 56,00% (14) | 12,00% (3) | 24,00% (6) | 100% (25) |

Données de l'angiographie IRM et IPS (Gauche)

| FCG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
|-------------|----------------|---------------------|-----------------------|------------------|--------------|
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 92,31% (12) | 7,69% (1) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 3,85% (1) | 61,54% (16) | 34,62% (9) | 0,00% (0) | 100% (26) |
| FPG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 92,31% (12) | 7,69% (1) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 7,69% (2) | 92,31% (24) | 0,00% (0) | 0,00% (0) | 100% (26) |
| FSG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 38,46% (5) | 53,85% (7) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 3,85% (1) | 50,00% (13) | 38,46% (10) | 7,69% (2) | 100% (26) |
| PoG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 69,23% (9) | 30,77% (4) | 0,00% (0) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 3,85% (1) | 53,85% (14) | 34,62% (9) | 7,69% (2) | 100% (26) |
| TPPG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 61,54% (8) | 30,77% (4) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 3,85% (1) | 69,23% (18) | 23,08% (6) | 3,85% (1) | 100% (26) |
| TAG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 30,77% (4) | 46,15% (6) | 23,08% (3) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 7,69% (2) | 46,15% (12) | 38,46% (10) | 7,69% (2) | 100% (26) |
| PerG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 53,85% (7) | 38,46% (5) | 7,69% (1) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 11,54% (3) | 57,69% (15) | 15,38% (4) | 15,38% (4) | 100% (26) |
| PeG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 53,85% (7) | 23,08% (3) | 23,08% (3) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 7,69% (2) | 61,54% (16) | 23,08% (6) | 7,69% (2) | 100% (26) |
| TPG | Normale | Infiltration | Sténose serrée | occlusion | TOTAL |
| IPS < 0.9 | 0,00% (0) | 38,46% (5) | 15,38% (2) | 46,15% (6) | 100% (13) |
| IPS > 0.9 | 11,54% (3) | 57,69% (15) | 15,38% (4) | 15,38% (4) | 100% (26) |

I. Angiographie IRM et Echo-doppler

Dans ce travail, l'échographie-Doppler artériel permet de préciser le retentissement sur les flux sanguins en aval des sténoses mises en évidence par l'angio-IRM.

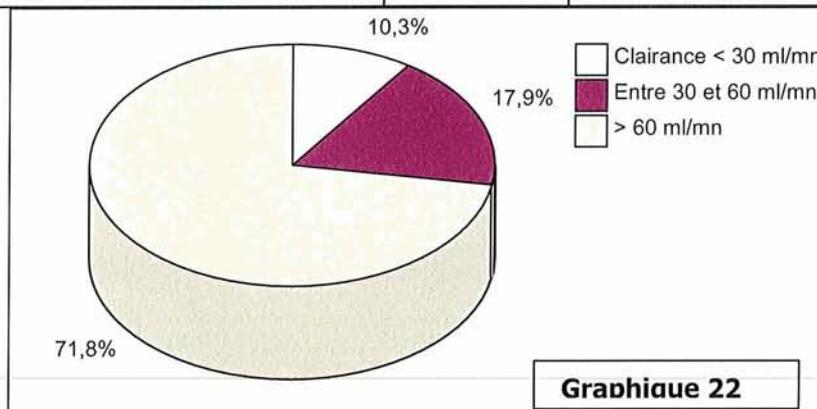
| | Sténoses avec retentissement | Sténoses sans retentissement | Total des sténoses |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Fémorale commune | 17(81%) | 4(19%) | 21 |
| Fémorale superficielle | 30(81%) | 7(19%) | 37 |
| Fémorale profonde | 1(20%) | 4(80%) | 5 |
| Poplitée | 19(79%) | 5(21%) | 24 |
| Tibiale antérieure | 21(75%) | 7(25%) | 28 |
| Tronc tibio-péronier | 13(81%) | 3(19%) | 16 |
| Péronière | 17(85%) | 3(15%) | 20 |
| Tibiale postérieure | 12(75%) | 4(25%) | 16 |
| Pédieuse | 16(89%) | 2(11%) | 18 |

75% des sténoses artérielles mises en évidence en angio-IRM ont un retentissement hémodynamique significatif en échographie-Doppler. On constate la faible proportion de sténoses hémodynamiquement significatives au niveau fémoral profond.

J. Décision thérapeutique et évolution

1. Clairance de la créatinine après l'angiographie IRM et dans les 2 mois qui suivent

| Créat Post IRM | Nb. cit. | Fréq. |
|----------------------|----------|-------|
| Clairance < 30 ml/mn | 4 | 10,3% |
| Entre 30 et 60 ml/mn | 7 | 17,9% |
| > 60 ml/mn | 28 | 71,8% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |



Les chiffres obtenus sont identiques à ceux mesurés avant réalisation de l'angio-IRM.

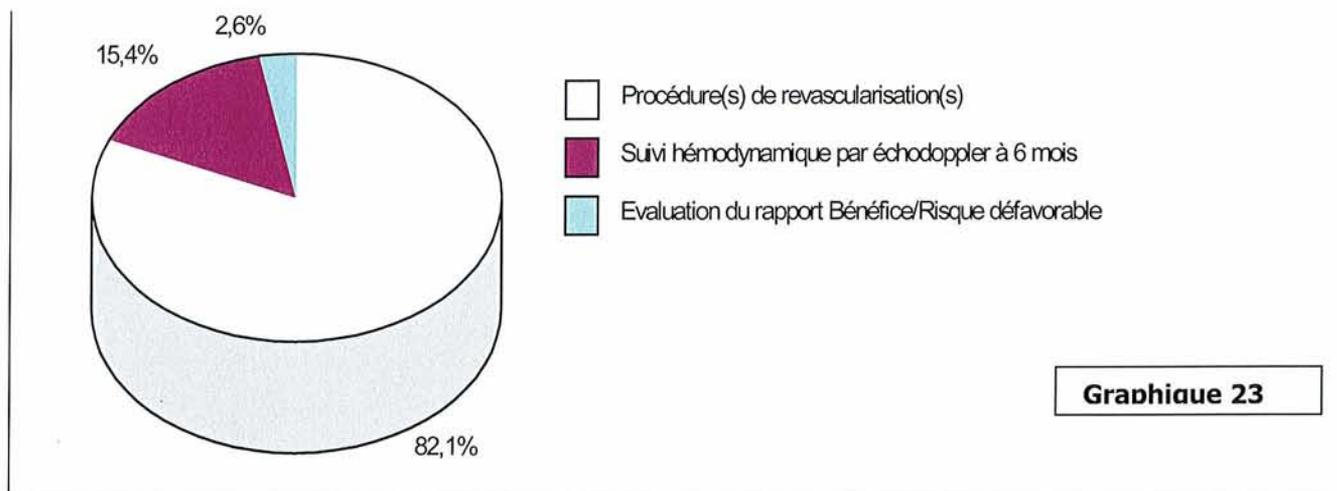
2. Décision(s) thérapeutique(s)

| Décision | Nb. cit. | Fréq. |
|--|-----------|-------------|
| Procédure(s) de revascularisation(s) | 32 | 82,1% |
| Suivi hémodynamique par échodoppler à 6 mois | 6 | 15,4% |
| Lésions artérielles non accessibles à une procédure de revascularisation | 0 | 0,0% |
| Evaluation du rapport Bénéfice/Risque défavorable | 1 | 2,6% |
| TOTAL OBS. | 39 | 100% |

La dépendance est très significative. $\chi^2 = 69,82$, ddl = 3, 1-p = >99,99%. Le χ^2 est calculé avec des effectifs théoriques égaux pour chaque modalité

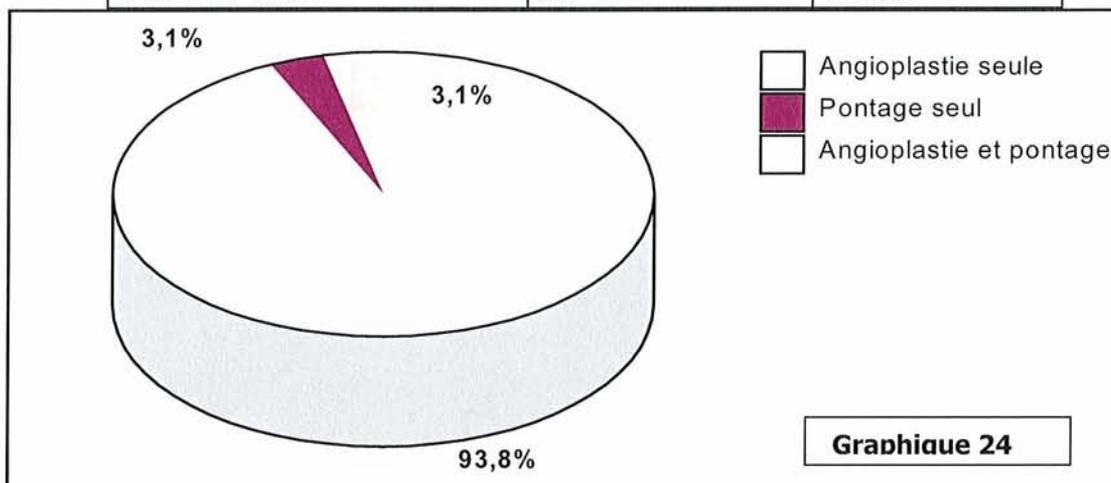
82% des patients bénéficient d'une procédure de revascularisation.

15% des patients présentent des lésions artérielles non menaçantes justifiant d'une surveillance par écho-Doppler à 6 mois.



3. Les Geste(s) de revascularisation(s)

| Gestes | Nb. cit. | Fréq. |
|-------------------------|----------|-------|
| Angioplastie seule | 30 | 93,8% |
| Pontage seul | 1 | 3,1% |
| Angioplastie et pontage | 1 | 3,1% |
| TOTAL CIT. | 32 | 100% |



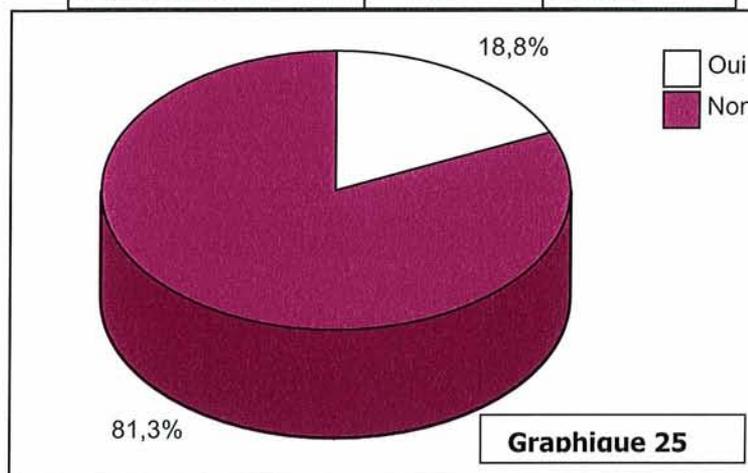
Dans 94% des cas, le geste de revascularisation est une angioplastie.

Dans 3% (1 cas), un pontage artériel est réalisé.

Dans 3% (1cas), les deux techniques sont associées.

⇒ Le geste de revascularisation s'est-il accompagné d'un parage de la plaie?

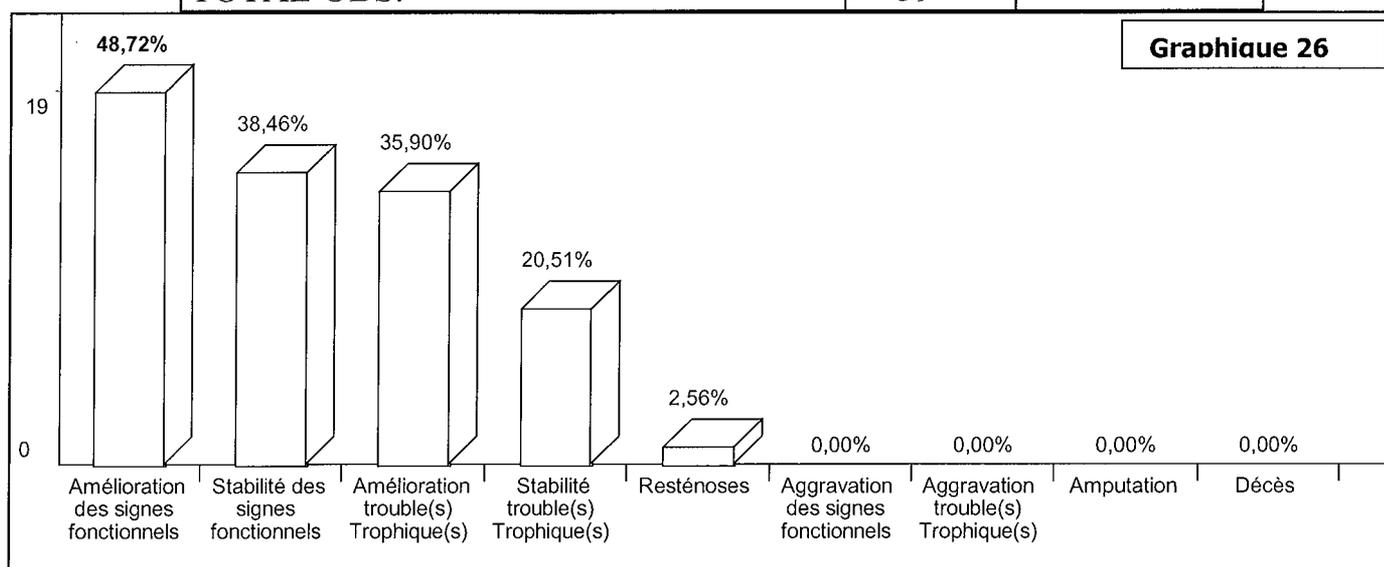
| Parage de plaie | Nb. cit. | Fréq. |
|-----------------|----------|-------|
| Oui | 6 | 18,8% |
| Non | 26 | 81,3% |
| TOTAL CIT. | 32 | 100% |



20% des patients ont bénéficié d'un parage opératoire de plaie dans le même temps que la procédure de revascularisation.

4. Le suivi évolutif à 2 mois

| Suivi | Nb. cit. | Fréq. |
|--------------------------------------|----------|--------|
| Amélioration des signes fonctionnels | 19 | 48,72% |
| Stabilité des signes fonctionnels | 15 | 38,46% |
| Amélioration trouble(s) Trophique(s) | 14 | 35,90% |
| Stabilité trouble(s) Trophique(s) | 8 | 20,51% |
| Resténoses | 1 | 2,56% |
| Aggravation des signes fonctionnels | 0 | 0,00% |
| Aggravation trouble(s) Trophique(s) | 0 | 0,00% |
| Amputation | 0 | 0,00% |
| Décès | 0 | 0,00% |
| TOTAL OBS. | 39 | |



Chez les patients ayant eu un geste de revascularisation, on constate une amélioration des signes fonctionnels dans 49% des cas et une amélioration des troubles trophiques dans 36% des cas. Il n'y a pas de cas d'aggravation des signes fonctionnels ou des troubles trophiques. Dans 38% des cas, la symptomatologie reste identique et dans 20% des cas, les troubles trophiques sont stationnaires.

On note 3% de resténoses sur le segment artériel traité ou sur un autre segment artériel. Une deuxième angioplastie a été réalisée.

Au cours de l'étude, on ne note ni décès ni amputation.

IV. Discussion

Ce travail est né de la volonté de proposer une meilleure prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique.

A. Population étudiée

1. Caractéristiques d'âge et de sexe

La population étudiée est constituée de patients diabétiques de type 2 pour la majorité, avec une prédominance masculine, avec une moyenne d'âge de 71 ans soit 8 ans de plus que la moyenne nationale obtenue d'après une étude de 1999 [6]. Le sex ratio est ici plus élevé que dans la population diabétique française où il est de 1,03[6].

2. Ancienneté du diabète et complications

D'une manière générale, il s'agit d'un diabète ancien: dans 75% des cas, le diabète évolue depuis plus de 15 ans. Par conséquent, on retrouve des patients multicompliqués: 2,6 complications en moyenne (en plus de l'artériopathie des membres inférieurs) avec en premier lieu la neuropathie. On note une fréquence élevée des complications microvasculaires: tout d'abord la rétinopathie puis la néphropathie en sachant que la microalbuminurie est un facteur de risque prédictif de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

3. Facteurs de risque cardio-vasculaire associés

Les patients inclus sont tous à haut risque vasculaire: en effet, la moyenne des facteurs de risque cardio-vasculaire associés est de 3. Par ordre de fréquence décroissante, on retrouve: HTA, surcharge pondérale ou obésité, dyslipidémie, tabagisme actuel ou sévère. La fréquence de l'HTA est ici beaucoup plus élevée que celle décrite dans la littérature (82% versus 40%).

4. Traitements médicaux du diabète

Les chiffres obtenus dans notre étude sont très différents des chiffres nationaux : 81% de patients sous ADO seuls et 19% de patients traités par insuline seule ou associée à des ADO selon les données statistiques de 1999[6]. Le pourcentage important de patients traités par insuline (64%) s'explique par l'ancienneté du diabète chez les patients inclus qui ont évolué

vers l'insulino-nécessité. Ce chiffre reflète aussi les multiples complications que présentent les patients. Il faut noter qu'une insulinothérapie est mise en place à chaque fois qu'un geste de revascularisation est effectué.

B. Signes cliniques d'artériopathie

Tous les patients sauf un présentent un ou plusieurs signes cliniques d'artériopathie des membres inférieurs. Certains de ces signes peuvent être considérés comme mineurs (sécheresse et dépilation cutanée par exemple) mais ont été retenus dans un souci de précision. L'originalité de ce travail est d'inclure aussi bien des patients pauci voire asymptomatiques que des patients porteurs de plaie du pied. En effet, les études parues jusque maintenant dans la littérature s'intéressent à des patients présentant des troubles trophiques sévères ou en état d'ischémie critique des membres inférieurs[110][120].

1. Palpation des pouls et souffle artériel

Un ou plusieurs pouls ne sont pas perçus chez 87% des patients soit 34 patients sur 39.

Dans 5 cas c'est-à-dire 13%, les pouls périphériques sont tous perçus à la palpation .

Cependant l'angio-IRM réalisée chez ces 5 patients retrouvent dans tous les cas une ou plusieurs lésions artérielles :

- Dans 1 cas : sténoses proximales (fémorales communes) bilatérales hémodynamiquement significatives
- Dans 4 cas : mise en évidence à l'angio-IRM de sténoses artérielles distales (2 sténoses poplitées, 2 sténoses tibiales antérieures, 1 sténose du tronc tibio-péronier, 2 sténoses péronières, 2 sténoses tibiales postérieures) et d'occlusions artérielles distales (2 péronières et 2 tibiales postérieures).
- 4 de ces 5 patients ont bénéficié d'un geste de revascularisation avec, dans tous les cas, une amélioration voire une disparition complète des signes fonctionnels.
- Un patient est porteur d'un ulcère artériel et un autre d'un mal perforant plantaire surinfecté. Ces deux troubles trophiques ont été améliorés par le geste de revascularisation.

Peu de patients (2,6%) sont porteurs d'un souffle artériel audible à l'examen clinique.

Un patient est totalement asymptomatique et a des lésions artérielles mises en évidence par les explorations vasculaires.

2. Symptomatologie douloureuse

On note aussi que seuls 56% des patients présentent une symptomatologie de claudication intermittente alors que tous ont un Doppler artériel continu pathologique. Ce pourcentage confirme la faible valeur de la classification de Leriche et Fontaine pour porter le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs en cas de diabète.

3. Troubles trophiques

23% des patients sont porteurs d'une ulcération évoquant une atteinte artérielle au moment de la prise en charge.

Le critère d'inclusion des patients dans cette étude est la constatation d'une anomalie morphologique des courbes du Doppler vélocimétrique artériel des membres inférieurs, quel que soit le motif de réalisation de cet examen. Les résultats de notre étude montrent l'intérêt du dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs par le Doppler plutôt que par la clinique.

C. Résultats des examens complémentaires

1. Doppler vélocimétrique artériel et IPS

On retrouve dans cette étude la localisation préférentiellement distale de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique. L'atteinte artérielle distale est présente dans 100% des cas et sévère dans 75% des cas selon les anomalies morphologiques des courbes Doppler.

La valeur de l'index de pression systolique de cheville est de faible signification chez le patient diabétique du fait de la médiacalcosse. Cependant une médiacalcosse n'est retrouvée sur les radiographies standard que dans la moitié des cas où l'IPS est $>0,9$. Les autres patients présentent donc un $IPS > 0,9$ malgré une anomalie du Doppler continu et des lésions mises en évidence par les autres examens complémentaires morphologiques

et fonctionnels et en l'absence de médiacalcosse radiographiquement décelable.

Sur les 77 examens Doppler réalisés, on note 4 cas soit 5% où, malgré un Doppler continu perturbé, l'angio-IRM et l'échographie-Doppler artériel ne retrouvent pas de lésions artérielles significatives hormis une athéromatose diffuse. Ceci peut s'expliquer par l'existence d'une rigidité artérielle à l'origine d'une altération des flux sanguins sans anomalie morphologique décelable.

Ceci montre que la mesure de l'IPS est insuffisante pour le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Certains auteurs préconisent la mesure de l'index de pression systolique du gros orteil pour pallier à cette insuffisance.

2. Angio-IRM et écho-Doppler

Il nous semble important de proposer des examens complémentaires peu voire non invasifs, et non dangereux. Ces examens s'adressent à des patients rendus vulnérables par leur maladie, présentant souvent une altération de la fonction rénale. A ce titre, l'échographie-Doppler et l'angiographie par résonance magnétique sont des examens intéressants :

- L'angiographie par résonance magnétique est peu invasive puisque réalisée par voie intra-veineuse et évitant ainsi les inconvénients d'une ponction artérielle et ses complications. L'injection d'un produit de contraste non néphrotoxique est importante chez des patients diabétiques. Dans notre étude, on ne note aucun cas de dégradation de la fonction rénale au décours de l'examen. Les nouvelles technologies d'imagerie médicale permettent d'obtenir une bonne résolution spatiale y compris au niveau du réseau artériel distal (séquence ECTRICKS). Une qualité satisfaisante des images est possible grâce aux programmes de traitement des images. Le problème principal de l'angio-IRM est la difficulté d'accessibilité à cet examen du fait du faible nombre d'appareils.
- L'échographie-Doppler est un examen non invasif et non douloureux. Sa bonne sensibilité et sa bonne spécificité sont démontrées [109]. Elle complète les résultats de l'angio-IRM par ses données fonctionnelles. L'existence ou non d'un retentissement hémodynamique est un élément important pris en compte dans la décision thérapeutique.

La combinaison de ces 2 examens permet donc d'obtenir une bonne évaluation du réseau artériel à la fois morphologique et fonctionnelle. Il nous semble que cette association pourrait avantageusement remplacer l'artériographie, examen qui fait encore référence actuellement mais non dépourvu de risques. De plus, l'artériographie est une technique d'imagerie de projection sans caractérisation fonctionnelle ; elle peut donc méconnaître certaines lésions. pour le territoire artériel proximal.

Dans notre étude, l'angio-IRM et l'écho-Doppler mettent en évidence la localisation préférentiellement distale de l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. On observe des taux élevés de sténoses fémorales communes, fémorales superficielles, poplitées et tibiales antérieures. Ces lésions sont hémodynamiquement significatives dans 3 cas sur 4. Le taux d'occlusions artérielles augmente en distalité.

L'analyse des résultats de l'angio-IRM en fonction de l'IPS montre que :

➤ pour le territoire artériel proximal

- Le taux de sténoses fémorales communes est particulièrement élevé quand l'IPS est $>0,9$: 33% versus 11,5% quand l'IPS est $<0,9$
- Au contraire, le taux de sténoses fémorales profondes (7,7%) et fémorales superficielles (70%) est plus important quand l'IPS est $<0,9$
- L'atteinte de l'artère fémorale profonde est classiquement décrite dans l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique; dans notre étude, les valeurs sont de 7,7% pour un IPS $<0,9$ et de 4% pour un IPS $>0,9$
- Le taux de sténoses poplitées est d'environ 30%

➤ pour le territoire artériel distal:

- Le taux de sténoses artérielles est plus élevé quand l'IPS est $<0,9$
- Pour un IPS $<0,9$, le taux de sténoses est le plus important au niveau de l'artère tibiale antérieure et de l'artère péronière. Avec l'artère tibiale postérieure, ces localisations sont fréquemment observées dans l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique, selon les données de la littérature.
- Pour un IPS $>0,9$, le taux de sténoses est le plus important au niveau de l'artère tibiale antérieure et de l'artère pédieuse.

En conclusion, on retiendra surtout le pourcentage élevé de sténoses proximales (fémorales communes et fémorales superficielles) dans les cas où l'IPS est $> 0,9$. Ceci confirme donc la faible valeur de l'IPS chez les patients diabétiques. On notera le faible pourcentage de lésions fémorales profondes, ce qui est en désaccord avec les données communément admises.

Les mêmes résultats sont observés en comparant les données des courbes Doppler en fonction de l'IPS.

Outre l'étude de Brillet et coll.[110] , deux études évaluant l'angio-IRM dans l'artériopathie des membres inférieurs sont parues en 2001 [120][121] : l'une [120] apprécie la valeur de l'association échographie-Doppler-angio-IRM chez des patients diabétiques mais uniquement en situation d'ischémie critique et l'autre [121] évalue la place de l'angio-IRM dans le diagnostic de l'artérite des membres inférieurs dans la population générale. Ces deux études concluent à une bonne valeur de l'angio-IRM par rapport à l'artériographie.

D. Décision thérapeutique

Suite à la réalisation de ces examens, la décision thérapeutique après consultation auprès du chirurgien vasculaire. On constate dans notre étude que l'indication d'un geste de revascularisation est retenue dans 82% des cas. Ce chiffre est à comparer au nombre de patients présentant un trouble trophique sévère : 23% des patients de l'étude ont un ulcère artériel et 13% des patients présentent une plaie nécrotique. De même, seulement 56% se plaignent de claudication intermittente et 15% de douleurs de décubitus. Ceci montre qu'une évaluation complète de l'état artériel est indispensable chez le diabétique même en l'absence de signe majeur d'artérite des membres inférieurs, d'autant plus que l'on peut proposer un traitement.

Dans 94% des cas, le traitement retenu est une angioplastie endoluminale. Celle-ci se fait simultanément avec une prise en charge métabolique (insulinothérapie intensive). Ce geste se fait sous anesthésie locale ou loco-régionale . Les avantages de l'angioplastie par ballon sont bien connus : d'une part ce traitement moins invasif peut être envisagé en cas de pontage impossible, notamment en l'absence de matériel veineux pour une revascularisation distale ou en cas d'ulcère jambier étendu barrant une voie d'abord chirurgicale, d'autre part cette technique simple peut être répétée en cas de resténose.

Pendant longtemps, le pontage artériel a été considéré comme le traitement de première intention chez les sujets diabétiques[122][123].

L'angioplastie s'adresse idéalement à une lésion isolée et courte siégeant au niveau iliaque ou fémoro-poplitée avec un lit jambier satisfaisant. Chez les patients diabétiques, les troubles trophiques sont habituellement secondaires à des lésions artérielles évoluées si on considère leur extension, le nombre d'étages artériels touché (aorto-iliaque, fémoropoplitée, jambier) et leur localisation est préférentiellement distale. Le pontage artériel a fait la preuve de son efficacité en terme de sauvetage de membre dans l'ulcère diabétique d'origine ischémique [124] mais la lourdeur du geste et la nécessité d'un site distal d'implantation en limite les indications. Une étude réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris (services de diabétologie, de radiologie vasculaire et de chirurgie vasculaire) a été présentée récemment (Alfediam, mars 2003; IDF, août 2003). Le but de cette étude est d'évaluer la place de l'angioplastie en première intention dans le traitement de l'ulcère du pied diabétique ischémique. Les résultats sont les suivants :

- Une angioplastie est faisable dans 72% des cas
- en cas d'angioplastie, l'évolution est favorable dans 60% des cas
- La présence d'une vascularisation distale est un critère de bon pronostic
- Le taux d'amputation majeure et la cicatrisation sont comparables à ceux obtenus lorsqu'un pontage est effectué en première intention

Les auteurs concluent que l'angioplastie pourrait être indiquée en première intention chez les patients ayant un lit distal perméable, avec des résultats comparables au pontage. Cependant cette étude ne concerne que des patients présentant des troubles trophiques sévères.

Une autre étude [126] a été publiée en 2002 dont le but est de préciser le pourcentage de patients diabétiques pouvant bénéficier d'angioplastie et en évaluer les résultats sur la cicatrisation des troubles. Deux techniques différentes d'angioplasties sont utilisées dans cette étude : à côté de l'angioplastie centroluminale classique réalisée après avoir placé un guide au milieu de la lumière artérielle, on dispose de l'angioplastie sous-intimale qui consiste à réaliser une véritable dissection entre les couches externes de la média et le séquestre athéromateux et à ballonner au niveau du chenal de dissection. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Sur plus de 1300 patients présentant des lésions occlusives au niveau des membres inférieurs et opérés en 5 ans, plus d'1/4 présentait une artérite de stade IV mais les taux différaient selon la présence ou non d'un diabète : 46 % parmi les patients diabétiques et 16 % parmi les non diabétiques.

- 56 angioplasties, représentant 18 % des procédures de revascularisation ont pu être réalisées.
- Dans 34 % des cas, l'angioplastie a été choisie en raison d'un mauvais lit d'aval : un pontage n'était pas réalisable deux fois plus fréquemment chez les diabétiques que chez les non diabétiques
- Il n'a pas été observé de différence significative de mortalité entre les patients opérés en endovasculaire et ceux opérés par chirurgie conventionnelle
- La perméabilité primaire a été d'environ 80 % dans les 2 groupes. Trois patients diabétiques ont présenté une resténose précoce et ont dû subir une nouvelle angioplastie qui a permis d'améliorer la perméabilité primaire assistée
- Le taux de sauvetage de membre a été de 80 % et est resté constant à 3 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients diabétiques et non diabétiques.

Comme dans les études citées précédemment, les patients présentent tous une artériopathie des membres inférieurs évoluée avec des troubles trophiques sévères.

E. Evolution après traitement

Dans notre étude, 82% des patients bénéficient d'un geste de revascularisation; ils'agit d'une angioplastie dans 94% des cas. Ces chiffres sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature. Cependant, la population concernée dans notre étude a des caractéristiques différentes (faible proportion de troubles trophiques).

Dans 49% des cas où un geste de revascularisation a été effectué, les patients rapportent une amélioration des signes fonctionnels. Dans 36% des cas, l'évaluation à 2 mois note une amélioration des troubles trophiques.

Le taux de succès primaire est de 97%.

Le taux de sauvetage de membre à 2 mois est de 100%; on ne note ni amputation, ni décès. Encore une fois, il faut tenir compte des caractéristiques des patients: les résultats de la littérature concernent des patients présentant des troubles trophiques sévères ou en état d'ischémie critique.

Hors il est important d'intervenir le plus tôt possible dans l'évolution de l'artériopathie des membres inférieurs du patient diabétique afin d'éviter le recours à des techniques chirurgicales lourdes et/ou mutilantes, d'autant

plus que le sujet diabétique est un sujet à haut risque opératoire. Une amputation majeure nécessite une réhabilitation difficile et onéreuse et elle induit de surcroît une souffrance psychique non négligeable.

Cette prise en charge précoce et systématique de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique comporte également un avantage économique. Le poids économique du diabète en France a fait l'objet d'études [125]. Parmi les complications chroniques liées au diabète, les complications trophiques atteignant les membres inférieurs, le pied en particulier, occupent une place toute particulière. En effet, elles nécessitent fréquemment de longues hospitalisations et des soins ultérieurs durables, ainsi que des interruptions d'activités prolongées. Elles s'accompagnent souvent de séquelles et de récurrences invalidantes. C'est pourquoi elles sont génératrices d'un coût économique considérable. On peut évaluer aujourd'hui entre 50000 et 60000 le nombre de cas incidents par an c'est-à-dire de patients diabétiques présentant un problème trophique du pied dont 20000 à 25000 seraient hospitalisés pour un tableau à prédominance neurotrophique et 10000 à 15000 pour un problème principalement artériel parfois suivi d'amputation. Environ 20000 à 25000 patients seraient par ailleurs pris en charge en ambulatoire en dehors de toute structure spécialisée. L'étude de Halimi [125] réalisée en France en 1993 rapporte les coûts économiques suivants:

- Coût direct (pieds diabétiques hospitalisés + amputations + suivi ambulatoire) = 380 millions d'euros
- Coût indirect (arrêt de travail, invalidité, handicap, perte de productivité) = 190 millions d'euros
- Soit un coût total de 570 millions d'euros

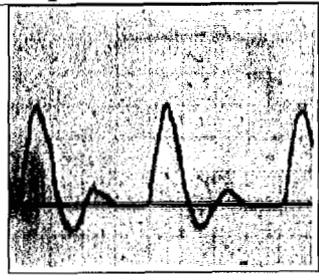
Cette valeur doit être rapportée au coût annuel total du diabète en France de 1800 à 2700 millions d'euros pour l'ensemble des diabétiques.

Ainsi le pied diabétique serait une des plus coûteuses des affections liées au diabète.

F. Proposition d'un arbre décisionnel de la prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique

Suite aux résultats de notre enquête nous avons essayé de construire un arbre décisionnel permettant une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce de l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. (Graphique 27)

Doppler vélocimétrique artériel des membres inférieurs



NORMAL

PATHOLOGIQUE

**SURVEILLANCE
REGULIERE PAR
DOPPLER**

EXPLORATIONS VASCULAIRES

Contre-indications à l'angio-IRM¹

OUI

NON

FONCTION RENALE NORMALE

ANGIO-IRM

OUI

NON

ANGIO-SCANNER

**CONSULTATION CHIRURGIEN
VASCULAIRE + ECHO-DOPPLER
COULEUR PULSE**

¹ Voir P. 134

**CONSULTATION CHIRURGIEN VASCULAIRE
+ ECHO-DOPPLER COULEUR PULSE
+/- EXPLORATIONS VASCULAIRES**

**LESIONS ARTERIELLES HEMODYNAMIQUEMENT
SIGNIFICATIVES**

OUI

NON

**DECISION D'UNE
PROCEDURE DE
REVASCULARISATION**

NON²

OUI

**HOSPITALISATION AU PREALABLE
EN DIABETOLOGIE POUR EQUILIBRE
GLYCEMIQUE ET
INSTAURATION
D'UNE INSULINOTHERAPIE**

**SUIVI PAR ECHO-
DOPPLER ET
CONTROLE DES
FACTEURS DE
RISQUE CARDIO-
VASCULAIRE**

**TRANSFERT
EN CHIRURGIE VASCULAIRE POUR
PROCEDURE(S)**

**HOSPITALISATION AU DECOURS EN DIABETOLOGIE
POUR SURVEILLANCE GLYCEMIQUE, MAINTIEN D'UNE
INSULINOTHERAPIE PENDANT 2 MOIS MINIMUM**

² Rapport bénéfice/risque défavorable, refus du patient.

CONCLUSION

Au travers des quatre premiers chapitres, nous avons montré le rôle du diabète dans l'athérogénèse en tant que facteur de risque vasculaire. La contribution du diabète au risque cardio-vasculaire est d'autant plus importante qu'il est souvent associé à d'autres facteurs comme l'HTA et la dyslipidémie.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré le bénéfice du contrôle glycémique et des autres facteurs de risque vasculaire sur la survenue des complications liées au diabète.

Le dépistage des complications micro-vasculaires c'est-à-dire la rétinopathie et la néphropathie font maintenant l'objet de recommandations internationales ; ces recommandations ont fait la preuve de leur efficacité sur la morbi-mortalité.

Pour la coronaropathie et l'artériopathie des troncs supra-aortiques , des questions restent en suspens.

Les recommandations concernant l'artériopathie des membres inférieurs nous semblent insuffisantes et inadaptées du fait de la gravité pronostique de cette complication.

Devant le développement de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques, nous avons proposé un schéma de prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs. Tout patient diabétique ayant un Doppler vélocimétrique artériel des membres inférieurs pathologique bénéficie d'une angiographie par résonance magnétique suivie d'une consultation de chirurgie vasculaire et d'une échographie-Doppler artérielle.

Notre étude montre la localisation distale de l'artériopathie des membres inférieurs. On note la faible valeur de l'index de pression systolique de cheville chez les patients diabétiques.

L'angio-IRM et l'écho-Doppler donnent une bonne évaluation morphologique et fonctionnelle du réseau artériel. Plus de 80% des patients ayant eu ces 2 examens bénéficient d'un geste de revascularisation. Dans plus de 90% des cas, ce geste est une angioplastie donc peu invasif. Ce geste donne des résultats satisfaisants aussi bien sur le plan fonctionnel que trophique.

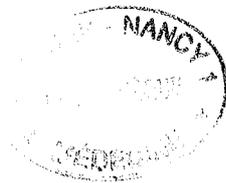
Notre travail est une étude préliminaire portant sur un faible effectif de patients mais mérite d'être complété par des études plus importantes. Il sera intéressant d'augmenter l'effectif de cette cohorte, de suivre la population incluse dans cette étude et de la comparer à une population suivie selon les recommandations actuelles.

Comme pour la rétinopathie et la néphropathie diabétiques, nous pouvons disposer maintenant de techniques diagnostiques et de moyens thérapeutiques simples et efficaces dans le domaine de l'artériopathie des membres inférieurs.

Grâce à une prise en charge multidisciplinaire, l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique pourrait être dépistée tôt et traitée efficacement afin de réduire le nombre d'amputations et de décès dans cette population particulièrement vulnérable. En association avec l'éducation du patient, ceci pourrait diminuer le coût humain et économique de cette complication du diabète.



BIBLIOGRAPHIE



ARTICLES

1. **The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-97.
2. **Alberti KGMM, Zimmet PJ** for the WHO Consultation Group. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, 1998, 15, 539-53.
3. **McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.** Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnosis methods for diabetes. *Br Med J*, 1994, 308, 1323-8.
4. **Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE,** Comparaison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostis criteria and performance revisited. *Diab.Care*. 1997 May ; 20 (5) : 785-91
5. **Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervroëdan F, Thibault N, Eschwège E.** Revision of the diagnostic criteria for diabetes : arguments from the Paris Prospective Study. *Lancet*, 1996, 348, 1657-8.
6. **P.Ricordeau, A.Weill, N.Vallier, R.Bourrel, P.Fender, H.Allemand.** L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes and metabolism*, 2000, 26, 11-24
7. **Burchfield CM, Reed Dm, Marcus Eb, Strong JP, Hayashi T.** Association of diabetes-mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions :an autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993, 137, 1328-1340
8. **Lloyd Ce, Kuller Lh, Ellis D, Becker Dj, Wing Rr, Orchard Tj.** Coronary artery disease in IDDM : Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16, 720-726.

9. **Uusitupa Mij, Niskanen Lk, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K.** Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type-2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993,36,1175-1184
10. **Capron L.** Insuline et athérosclérose. *Sang Thromb Vaiss* 1989,1,18-23
11. **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.** For the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group : diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, 16, 434-444
12. **Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T.** Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990, 33, 407-410.
13. **Marre M.** Microalbuminuria and Prevention of Renal Insufficiency and Cardiovascular Diseases American. *Journal of Hypertension*, 1998, 11, 884-886.
14. **Marre M, Fabbri P, Berrut G, Bouhanick B.** The concept of incipient diabetic nephropathy and effect of early antihypertensive intervention. Chapter 35, in *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, third Mogensen CE (ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht London, 1997, pp. 351-360.
15. **Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P.** The number needed to treat : a clinically useful normogram in its proper contexte. *BMJ*, 1996, 312, 426-429.
16. **Howard BV.** Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 1987, 28, 613-628.
17. **Lopes-Virella MF, Klein RL, Virella G.** Modification of lipoproteins in diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1996, 12, 69-90.
18. **Harris MI.** Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population. *Diabetes Care*, 1991, 14, 366-374.
19. **Laakso M.** Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev*, 1995, 3, 408-422.

20. **UK Prospective Diabetes Study group.** Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UK PDS 27). *Diabetes Care*, 1997, 20, 1683-1687.
21. **Okumara K, Matsui H, Kawakami K.** Low density lipoprotein particle size is associated with glycosylated hemoglobin levels regardless of plasma lipids. *Intern Med*, 1998, 37, 273-279.
22. **Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype : a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 1990, 82, 495-506.
23. **Farnier M, Vergès B, Gambert Ph, Vaillant-Piard G, Bidan Y, Brun JM.** High density lipoprotein distribution in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1986, 29, 235A-236A.
24. **Zilversmit DB.** Atherogenesis a post prandial phenomenon. *Circulation*, 1979, 60, 473-785.
25. **Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY.** Relation between insulin résistance, hyperinsulinemia, post heparin plasma lipoprotein lipase activity and post-prandial lipemia. *Arterioscl Thromb*, 1993, 15, 320-324.
26. **Howard BV.** Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res*, 1987, 28, 613-628.
27. **Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR .** Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. *Diabetes Care*, 1994, 17, 6-12.
28. **Dierkx RIJ, Van De Hoek W, Hoekstra JBL, Erkelens DW.** Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med*.1996,48,150-162
29. **Rampling MW.** Haemorheological disturbances in hypertension: the influence of diabetes and smoking. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999 ,21 ,183-187
30. **Mc Carty MF.** Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999 ,52 ,465-477

31. **Rimm EB, Char J, Stampfer MJ et al.** Prospective study of cigarette, smoking, alcohol use and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995 ,310 ,555-559
32. **Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH.** Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care* 1997 ,20 ,1266-1272
33. **Delaimy WK, Manson JE, Solomn CG.** Tabagisme et risque de maladie coronaire chez des femmes présentant un diabète de type 2. *Archives of Internal Medicine*,2002 ,162,273-279
34. **Goya Wannamethee S, Gerald Shaper A, Perry IJ.** Le tabagisme en tant que facteur de risque de diabète de type 2 qui peut être modifié chez des hommes d'âge moyen.. *Diabetes Care*,2001,24,1590-1595
35. **Csaszar A, Dieplinger H, Sandholzer C.** Plasma lipoprotein(a) concentration and phénotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993, 36, 47-51.
36. **Welch GN, Loscalzo J.** Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*,1998,338 ,1042-1050
37. **Selhub J, Jacques P, Bostom A .** Association between plasma homocystein concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med*,1995,332 ,286-291
38. **Hofmann MA, Kohl B, Zumbach LS .** Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*,1997,20 ,1880-1886
39. **Ridker PM et al.** Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl J Med*, 2002 ,347 ,1557-1565
40. **American Diabetes Association :** Clinical Practice recommendations 1995. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care*,1995 ,18,21-23
41. **Laakso M, Lehto S.** Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Reviews*, 1997, 5, 294-315.

42. **Beks PJ, Mackaay AJ, De Neeling JND, Bouter LM, Heine RI.** Peripheral arterial disease in relation to glycemic level in an elderly caucasien population : the Horn Study. *Diabetologia*, 1995, 38, 86-96.
43. **Gu K, Cowie CC, Harris MI.** Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, 1998, 21, 1138-1145.
44. **Laakso M, Rönnemaa T, Lehto S, Puukka P, Kallio V, Pyörälä K.** Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low -and high- risk populations ? *Diabetologia*, 1995, 38, 487-493.
45. **Manson JE, Colditz GA, Stampfer MI, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH.** A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*, 1991, 151, 1141-1147.
46. **JF Stoltz, M Boisseau, S Muller, X Wang, S Legrand, MV Labrador.** Hémorhéologie et cellules endothéliales vasculaires. *Journal des Maladies Vasculaires* 1999,24,2,99-109
47. **Stoltz JF, Donner M, Muller S, Larcen A.** L'hémorhéologie en pratique clinique. Introduction à la notion de profil hémorhéologique. *J Mal Vasc* 1991 ,16 ,261-270
48. **Nerm RM, Levesque MJ, Cornhill JF.** Vascular endothelial morphology as an indicator of blood flow. *J Biomech Eng.* 1981 ,103 ,172-176
49. **Vane JR, Born GVR, Welzel D.** The endothelial cell in health and disease.1995 , 204
50. **Brownlee M.** Advanced glycation end products in diabetic complications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*1996 ,3 ,291-297
51. **Wautier JL.** Les produits de glycation avancée ou produits de Maillard. *Rev Prat* 1998 ,48 ,1865-1867
52. **Wautier JL, Wautier MP.** Physiopathologie de l'angiopathie diabétique. *Diabetes Metab.*1999 ; 25 :21-26

53. **Ziegler O, Guerci B, Stoltz JF** . Increased erythrocyte aggregation in insulin dependent diabetes mellitus and its relationship to plasma factors :a multivariate analysis. *Metabolism* 1994 ,9 ,1182-1186
54. **MR Boisseau**. Existe-t-il des marqueurs rhéologiques de mauvais pronostic au cours de l'artériopathie diabétique ? *Journal des Maladies Vasculaires* .2001 ,26 ,117-121
55. **C Le Dévéhat, T Khodabandehlou, M Vimeux**. Les anomalies microvasculaires fonctionnelles et hémorhéologiques précèdent la microangiopathie et la macroangiopathie cliniques du diabète sucré. *Journal des Maladies Vasculaires*2001 ,26 ,160
56. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group**. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ,329 ,977-986
57. **Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M**. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ,339 ,229-234
58. **Detre KM, Guo P, Holubkov R** . Coronary revascularization in diabetic patients :a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation(BARI). *Circulation* 1999 ,99 ,633-640
59. **Lundbaek K**. Blood vessel disease. *Acta Diabetol* 1971 ,8(suppl.1) ,3-4
60. **Capron L**. les diabétiques ne sont pas des athéroscléreux comme les autres. In Selam JL ed. journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion Médecine-Sciences,1994 ,117-123
61. **Capron L**. Description et mécanismes des artériopathies scléreuses des membres inférieurs. *Rev Prat* 1995 ,45 ,25-30
62. **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). *Lancet* 1998 ,352 ,837-853

63. **UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP.** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes :UKPDS 38. *BMJ* 1998 ,317 ,703-713
64. **Bauduceau B, Chatellier G, Cordonnier D, Marre M, Mimran A, Sauvanet JP, Valensi P, Balarac N.** Hypertension artérielle et diabète. *Diabète et Métabolisme* 1996 ,22 ,64-76
65. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers , Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S.** For the HOT Study Group Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998 ,351 ,1755-1762
66. **JNC VI:** The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997 ,157 ,2413-2446
67. **Goldberg RB .** Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998 , 98 ,2513-2519
68. **Tikkanen MJ, Laasko M, Ilmonen M.** Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ,21 ,474-477
69. **Jones P, Kafonek S, Laurora I, HunninghakeD.** Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998 ,81(5) ,582-587
70. **Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G.** Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Diabetes Care* 1997 , 20 ,614-620
71. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996 ,335 ,1001-1009

72. **LIPID Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998 ,339 ,1349-1357
73. **Sheperd J, Cobbe SM, Ford I .** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995, 333 ,1301-1307
74. **Downs JR, Clearfield M, Weis S .** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998 , 279 ,1615-1622
75. **Frick MH, Elo O, Haapa K .** Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987 ,317 ,1237-1245
76. **Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998 , 21,143-152
77. **Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F.** Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab* 1996 ,22 ,203-209
78. **Recommandations de l'ANAES .** Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabetes Metab* 1999 ,2 (suppl) ,35-38
79. **Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA .** And the Joslin vision network research team : stereo non mydriatic digital-video. Color retinal imaging compared with early treatment diabetic retinopathy study seven standart field 35 mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophtalmology* 2001 , 108 ,572-585
80. **Aiello, Gardner, King, Blankenship, Cavallerano, Ferris, Klein. American Diabetes Association:** Clinical Practice Recommendations 2002: Position Statement. *Diabetes Care* 2002 ,25 (suppl 1) ,90-93
81. **Molitch, DeFronzo, Franz, Keane, Mogensen, Parving, Steffes.** Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003 ,26 (suppl 1) ,94-98

82. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.** The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *New Engl J Med* 1993, 329(20),1456-62.
83. **The EUCLID study group.** Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997, 349,1787–92.
84. **Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.** The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001,345,870-8.
85. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001,345(12),861-9.
86. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I.** Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001,345(12),851-60.
87. **Kannel WB, Mc Gee DL.** Diabetes and cardiovascular disease : the Framingham Study. *JAMA* 1979 , 241 ,2035-38
88. **Malmberg K, Yusuf S, Gerfstein HC .** Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS registry. *Circulation* 2000 , 102 ,1014-19
89. **Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L .** Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus : a report from the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1991 , 68 , 729-34
90. **Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T .** Prédiction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. *Diabète Care* 1999, 22 ,19-26
91. **Valensi P, Sachs RN.** Ischémie myocardique silencieuse et diabète. *Coeur et Diabète.* Paris : Editions Frison-Roche 1999 , 141-159

92. **Janand-Delenne B, Savin B, Habib G .** Silent myocardial ischemia in patients with diabetes : who to screen. *Diabetes Care* 1999 , 22 , 1396-400
93. **Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ .** Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease : assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J* 1990, 120 ,1073-77
94. **Passa P, Drouin P, Issa-Sayegh M .** Coronaires et diabète. *Diabète Metab* 1995 , 21 , 446-51
95. **American Diabetes Association (ADA).** Consensus development conférence on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998 , 21, 1551-59
96. **Kang X, Berman DS, Lewin H .** Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999 , 137 , 949-57
97. **Paillole C, Ruiz, J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P :** Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995 , 38, 726-31
98. **Balarac N, Bonnet C, Elbèze JP.** Apport de l'échocardiographie de stress dans le diagnostic de l'ischémie myocardique. *Diabétologie et Facteurs de risque* 1998 ,34 , 349-62
99. **Elhendy A, Van Domburg RT, Poldermans D .** Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998 , 21 , 1 797-02
100. **Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE .** Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburg epidemiology of diabetes complications study II. *Diabetes* 1990 , 39 , 1116-1124
101. **I Got, C Creton, B Guerci, O Ziegler, P Drouin.** Artériopathie oblitérante des membres inférieurs chez le diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1996 , 8 , 221-228

- 102. Ciavarella A, Silletti A, Mustacchio A .** Angiographic evaluation of the anatomis pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischemia. *Diabete Metab* 1993 , 19 , 586-589
- 103. Gautier JF, Cahagne B, Edan G, Balarac N, Halimi S, Allanic S.** neuropathie diabétique périphérique. *Diabete Metab* 1997 , 23 ,335-342
- 104. Siitonen OI, Niskanen LK, Maasko M, Siitonen JT, Pyörälä K.** lower-extremity amputations in diabetic and non-diabetic patients. A population-based study in eastern Finland. *Diabetes Care* 1993 ,16 ,16-20
- 105. Lehto S, Rounemaa T, Pyörälä K, Laasko M.** Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996 , 19 , 607-612
- 106. D Mellière, D Berrahal, P Desgranges.** Influence of diabetes on revascularisation procedures of the aorta and lower limbs arteries: early results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999 ,17, 438-441
- 107. Potron G, N'Guyen P, Pignon P.** Le fibrinogène :facteur de risque . *Journal des maladies vasculaires* 1996,21,126-132
- 108. Orchard TJ, Strandness DE.** Assessment of peripheral vascular diseases in diabetes. Report and recoomendations of an international workshop sponsered by the American Heart Association and the American Diabetes Association, 18-20 septembre 1992, New-Orleans, Louisiana. *Diabetes Care* 1993 , 16 , 1199-1209
- 109. F Luizy.** Reste-t-il une place pour l'artériographie diagnostique ? *Journal des maladies Vasculaires*, 2001 , 125
- 110. PY Brillet, M Tassart, M Bazot, AF Le Blanche, E Allaire, F Boudghene.** Evaluation du réseau jambier dans l'ischémie critique des membres inférieurs :comparaison entre l'artériographie et l'angiographie par résonance magnétique. *Journal des maladies vasculaires* 2001 , 26,1,31-38
- 111. Baum RA, Rutter CM, Sunshine JH, Blelea JS, Blebea J, Carpenter JP.** Multicenter trial to evaluate vascular magnetic resonance angiography of the lower extremity. *JAMA* 1995 , 274 , 875-880

- 112. Mark JW, Koelemay MD, Jeroen G, Lijmer, Jaap Stoker, Dink A. ,Legemate, Bossuyt.** Magnetic Resonance Angiography for the Evaluation of Lower Extremity Arterial Disease :a Meta-analysis . JAMA 2001 , 285 ,1338-1345
- 113. Lawrence JA, Kim D, Kent KC, Stehling MK, Rosen M .** Lower extremity spiral CT angiography versus catheter angiography. Radiology 1995 , 194 , 903-908
- 114. Schnyder G, Roffi M, Pin R .** Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. N Engl J Med 2001, 345 ,1593-1600
- 115. Jacques P, Selhub J, Bostom AG .** The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med, 1999, 340 , 1449-1454
- 116. Pujia A, Gnasso A, Irace C, Colonna A, Mattiolo PL.** Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects. Diabetes Care 1994 ,17,1330-1336
- 117. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group.** Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet 1998 , 351 , 1379-87.
- 118. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.** Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. JAMA 1995 , 273 , 1421-8.
- 119. Gasecki AP .** Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion : results from NASCET. J Neurosurg 1995 , 83 , 778-782.
- 120. MN Lercher, B Lehalle, I Got, P Drouin, G Fieve.** L'association écho-Doppler-angiographie par résonance magnétique peut-elle remplacer l'artériographie pré-opératoire dans le sauvetage de membre du diabétique ? Journal des Maladies Vasculaires 2001 ,26 (2) ,134.
- 121. D Drevet, I Monneuse-Bourgeois, F Beck, T Streichenberger, M Liebgott, S Russier, M Champion, P Joffre.** Intérêt de l'angiographie par résonance magnétique (ARM) injectée dans l'exploration de

l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (ACO).
Journal des Maladies Vasculaires 2001 ,26 (2) , 52.

122. H Probst, JM Corpataux, M Dusmet, HB Ris. La revascularisation du pied diabétique . Revue médicale de la Suisse Romande 2001 ,121 , 137-140.

123. Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. J Vasc Surg 2000 ,30 , 373-383.

124. Akbari CM, Pomposelli FB, Gibbons GW, Campbell DR, Pulling MC, Mydlarz D, LoGerfo FW. Lower extremity revascularization in diabetes. Arch Surg 2000 , 135 , 452-456.

125. S Halimi, PY Benhamou, H Charras. Le coût du pied diabétique. Diabete et Métabolisme 1993 , 19 , 518-522.

126. F Losy. Place des dilatations dans les stades IV. Journal des Maladies Vasculaires 2002 , 27 (5) , 291-292.

OUVRAGES

127. L Perlemuter, G Collin De L'Hortet. Diabète et maladies métaboliques. Paris : Masson, 1995.-398p.

128. Artères et diabète. 8èmes universités de l'observatoire du risque artériel. Paris : éditions Estem,2001.-125p.

129. C Hérisson, L Simon. Le pied diabétique. Paris : Masson, 1993.-190p.

130. Journées de diabétologie Hôtel-Dieu 2000. Paris : Flammarion, 2000.-250p.

131. P Melki, O Hélénon, F Cornud. Echo-Doppler vasculaire et viscéral. Paris : Masson, 1999.- 281p.

THESES

132. Bourgeois-Monneuse Isabelle. Place de l'angiographie par résonance magnétique dans la stratégie diagnostique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Th : Méd. : Lyon :2002.

- 133. Tissier Samuel.** Angiographie par résonance magnétique (ARM) en suivi de bolus et déplacement de table, après injection unique de chélates de gadolinium. Comparaison de 3 antennes et de 3 protocoles d'injections. Th : Méd. : Nancy : 2002.
- 134. Nicolas Michel.** Ectricks ou elliptic centric time resolved imaging on contrast kinetics, une nouvelle séquence d'angio IRM des membres inférieurs : études à l'étage jambier. Th : Méd. : Nancy : 2002.





TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| SOMMAIRE | 13 |
| TABLES DES ANNEXES | 14 |
| TABLES DES FIGURES ET TABLEAUX..... | 15 |
| TABLES DES GRAPHIQUES | 17 |
| INTRODUCTION..... | 20 |
| CHAPITRE I : Le diabète : Un facteur de risque vasculaire | 21 |
| I. Le diabète..... | 22 |
| A. Définition..... | 22 |
| 1. Généralités..... | 22 |
| 2. Classification étiologique des diabètes sucrés | 22 |
| a. Le diabète de type 1..... | 22 |
| b. Le diabète de type 2 | 23 |
| c. Autres types de diabètes spécifiques | 23 |
| 3. Critères diagnostiques de diabète sucré | 23 |
| B. Epidémiologie..... | 24 |
| 1. La prévalence du diabète traité | 25 |
| 2. Les caractéristiques d'âge et de sexe des diabétiques | 28 |
| C. Complications organiques | 30 |
| 1. Complications microvasculaires | 30 |
| 2. Complications macrovasculaires..... | 30 |
| 3. Complications neurologiques..... | 31 |
| II. Les autres facteurs de risque vasculaires..... | 31 |
| A. HTA..... | 31 |
| 1. Données épidémiologiques | 31 |
| 2. Relation entre HTA et diabète..... | 31 |
| B. Dyslipidémie..... | 32 |
| 1. Rappel sur le métabolisme des lipides | 32 |
| 2. Dans le diabète de type 2..... | 34 |
| a. Lipoprotéines riches en triglycérides | 35 |
| b. Lipoprotéines LDL..... | 36 |
| c. Lipoprotéine HDL | 36 |
| d. Les protéines de transport des lipides | 37 |
| e. Anomalies postprandiales des lipides..... | 37 |
| 3. Dans le diabète de type 1..... | 37 |

| | |
|---|-----------|
| C.Tabac..... | 38 |
| D.Autres facteurs de risque | 39 |
| 1.Lipoprotéine(a)..... | 39 |
| 2.Homocystéine..... | 40 |
| 3.Protéine c-réactive (PCR)..... | 40 |
| III.Morbi-mortalité | 41 |
| A.Données concernant la néphropathie diabétique..... | 41 |
| B.Données concernant la rétinopathie diabétique..... | 42 |
| C.Données concernant la macroangiopathie | 43 |
| CHAPITRE II : Physiopathogenie de l'angiopathie diabétique..... | 45 |
| I.Rappel sur le système circulatoire artériel | 46 |
| A.Le contenant | 46 |
| 1.Structure | 46 |
| 2.Classification..... | 47 |
| a.Les artères élastiques..... | 47 |
| b.Les artères musculaires | 47 |
| c.Les artérioles..... | 48 |
| d.Les capillaires..... | 48 |
| B.Le contenu | 48 |
| 1.Propriétés hémodynamiques du sang..... | 48 |
| 2.Eléments cellulaires..... | 48 |
| a.Globules rouges | 49 |
| b.Plaquettes..... | 49 |
| c.Globules blancs..... | 50 |
| II.Physiologie de la cellule endothéliale | 50 |
| A.Rappels concernant les deux états fonctionnels des cellules endothéliales vasculaires | 51 |
| 1.Action anti-thrombosante | 51 |
| a.Propriétés vasorégulatives | 51 |
| b.Propriétés antithrombosantes | 51 |
| c.Propriétés antiadhésives | 51 |
| 2.Action thrombosante et adhésive | 52 |
| a.Propriétés coagulantes..... | 52 |
| b.Effet adhésif | 52 |
| B.Cellule endothéliale et synthèses de médiateurs vasoactifs | 52 |
| 1.La prostacycline | 53 |
| 2.Endothéline-1(ET-1) | 53 |
| 3.EDRF /oxyde nitrique | 53 |
| C.Comportement rhéologique de la cellule endothéliale : la mécanotransduction..... | 54 |
| 1.Propriétés rhéologiques des cellules endothéliales | 54 |

| | |
|--|----|
| a. Influence des conditions locales de l'écoulement sur la réponse des cellules endothéliales..... | 54 |
| b. Mécanotransduction | 55 |
| 2. Molécules d'adhésion | 56 |
| III. Perturbations hémorhéologiques dues à l'hyperglycémie | 57 |
| A. Rôle de la glycoxydation..... | 57 |
| 1. Produits de glycoxydation et produits de glycation avancée | 57 |
| a. AGE | 58 |
| b. Récepteurs pour les produits de la glycation avancée..... | 58 |
| 2. Glycoxydation et angiopathie diabétique..... | 59 |
| B. Effets micro- et macro-rhéologiques | 60 |
| C. Effets de l' hyperglycémie sur les constituants de la paroi vasculaire | 61 |
| 1. Cellules musculaires lisses | 61 |
| 2. Péricytes | 62 |
| 3. Matrice extra vasculaire | 62 |
| IV. Genèse des lésions vasculaires..... | 62 |
| A. Perturbations vasculaires fonctionnelles | 62 |
| B. Lésions de microangiopathie..... | 63 |
| 1. Rétinopathie diabétique..... | 63 |
| 2. Néphropathie diabétique | 64 |
| C. Lésions de macroangiopathie | 64 |
| 1. Athérosclérose | 65 |
| 2. Artériosclérose..... | 66 |
| 3. Nature de la macro-angiopathie diabétique | 66 |

CHAPITRE III : Intéret du contrôle glycémique et des autres facteurs de risque vasculaire et interet du suivi du diabetique.....70

| | |
|---|----|
| I. Intérêts de l'équilibre glycémique | 71 |
| A. L'étude DCCT..... | 71 |
| 1. DCCT et Rétinopathie | 72 |
| 2. DCCT et Néphropathie..... | 72 |
| 3. DCCT et neuropathie | 73 |
| 4. DCCT et Hypoglycémie | 73 |
| B. L'étude UKPDS | 73 |
| 1. Epidémiologie des complications | 74 |
| 2. Rôle de l'hyperglycémie dans la survenue des complications du diabète de type 2..... | 75 |
| 3. Rôle de la pression artérielle dans la survenue des complications du diabète de type 2 | 75 |
| 4. Rôle d'autres facteurs de risque dans la survenue des complications du diabète de type 2 | 75 |

| | |
|--|-----|
| C.L'étude STENO-2..... | 76 |
| II.Intérêt du contrôle des autres facteurs de risque | 77 |
| A.HTA | 77 |
| 1.Quels objectifs tensionnels ?..... | 77 |
| a.L'essai HOT (Hypertension Optimal Treatment)..... | 78 |
| b.L'essai hypertension dans l'essai UKPDS..... | 78 |
| 2.Quels médicaments utiliser ?..... | 80 |
| B.Dyslipidémie..... | 80 |
| C.Tabagisme..... | 82 |
| D.Autres facteurs de risque | 83 |
| III.Intérêts du suivi et du diagnostic précoce des complications | 84 |
| A.Complications microvasculaires | 84 |
| 1.La rétinopathie..... | 84 |
| a.Bénéfices du suivi et du dépistage précoce..... | 84 |
| b.Modalités de dépistage de la rétinopathie | 84 |
| c.Traitements de la rétinopathie diabétique | 85 |
| 2.La néphropathie..... | 86 |
| a.L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique | 86 |
| b.Le dépistage par l'albuminurie | 87 |
| c.Traitement médical | 90 |
| B.Complications macrovasculaires | 92 |
| 1.La coronaropathie diabétique..... | 92 |
| a.Pronostic du dépistage d'une IMS chez un diabétique | 93 |
| b.Quels patients dépister ?..... | 94 |
| c.Comment dépister une IMS chez le diabétique ?..... | 96 |
| d.Conclusion..... | 100 |
| 2.L'artériopathie des troncs supra-aortiques..... | 100 |
| IV.Recommandations de l'ANAES | 101 |

CHAPITRE IV : L'arteriopathie des membres inférieurs du diabétique104

| | |
|--|-----|
| I.Définition | 105 |
| II.Particularités cliniques de l'artériopathie du diabétique | 107 |
| III.Facteurs aggravants | 109 |
| A.Neuropathie diabétique et médiacalcose..... | 109 |
| B.Troubles de la statique du pied..... | 109 |
| C.Association à l'infection..... | 109 |
| IV.Notion de pied à risque | 110 |
| A.Grades de gravité des lésions du pied diabétique d' après Wagner | 110 |
| B.Classification du pied diabétique en 7 groupes | 110 |
| V.Epidémiologie..... | 111 |

| | |
|---|-----|
| VI.Morbi-mortalité | 111 |
| VII.Examens complémentaires | 114 |
| A.Radiographies sans préparation..... | 114 |
| B.Doppler continu et index de pression systolique (cheville et gros orteil) | 114 |
| 1.Matériel | 114 |
| 2.Déroulement de l' examen | 115 |
| 3.Résultats | 116 |
| 4.Mesure de la pression systolique du gros orteil | 118 |
| C.Mesure transcutanée de la pression partielle d'oxygène(TcPo2) | 118 |
| D.Echographie en temps réel couplée au Doppler | 119 |
| 1.Etude spécifique des lésions oblitérantes..... | 119 |
| a.Évaluation morphologique du site de sténose | 120 |
| b.Évaluation spectrale du site de sténose | 120 |
| c.Test d'effort..... | 122 |
| 2.Complications des méthodes de revascularisation..... | 123 |
| 3.Valeur diagnostique de l'échographie- Doppler..... | 123 |
| 4.Les limites de l'écho-Doppler..... | 124 |
| E.Epreuve de marche sur tapis roulant..... | 124 |
| F.Arteriographie | 124 |
| 1.Technique | 125 |
| 2.Produits de contraste, complications..... | 125 |
| 3.Avantages | 126 |
| 4.Inconvénients..... | 126 |
| G.Angio-scanner..... | 126 |
| 1.Différentes techniques | 126 |
| 2.Avantages | 127 |
| 3.Inconvénients..... | 127 |
| H.L'angiographie par résonance magnétique (ARM) | 128 |
| 1.Différentes techniques classiques d'angio-IRM | 128 |
| a.Angio- IRM par temps de vol (TOF : time of flight)..... | 128 |
| b.Angio-IRM en contraste de phase..... | 129 |
| 2.Angio-IRM avec injection de Gadolinium | 130 |
| a.Principes techniques | 130 |
| b.Caractéristiques du gadolinium..... | 130 |
| c.Séquence ECTRICKS (Elliptic Centric Time Resolved Imaging on Contrast Kinetics) | 131 |
| d.Présentation et traitement des images | 133 |
| e.Avantages de l'angio-IRM avec injection de Gd..... | 134 |
| f.Inconvénients de l'angio-IRM avec injection de Gd..... | 134 |
| g.Contre-indications de l'angio-IRM..... | 134 |
| I.Données de la littérature sur la stratégie diagnostique de l' artériopathie des membres inférieurs | 134 |

| | |
|---|-----|
| 1.Recommandations internationales | 134 |
| 2.Valeur des différents examens diagnostiques | 135 |

**CHAPITRE V : Etude sur la prise en charge diagnostique et
therapeutique de l'artériopathie des membres inferieurs du
diabétique dans le service de diabétologie de bar-le -duc.....138**

| | |
|---|-----|
| I.Objectifs | 139 |
| II.Présentation de l'étude | 139 |
| A.Population recrutée | 139 |
| 1.Critères d'inclusion | 139 |
| 2.Recueil des données | 140 |
| a.Données anamnestiques..... | 140 |
| b.Données cliniques | 140 |
| c.Données biologiques et radiologiques..... | 141 |
| d.Données du Doppler artériel | 141 |
| B.Réalisation des examens complémentaires | 142 |
| C.Suivi des patients | 143 |
| 1.Décision thérapeutique..... | 143 |
| 2.Evolution | 143 |
| D.Exploitations des données | 144 |
| E.Critique de l'étude..... | 144 |
| 1.Nombre de dossiers | 144 |
| 2.Relevé des données cliniques..... | 144 |
| 3.Résultats de l'écho-Doppler et de l'angio-IRM..... | 144 |
| 4.Examen de référence | 145 |
| III.Résultats | 145 |
| A.Les données anamnestiques..... | 145 |
| 1.Quel diabète ? | 145 |
| 2.Sexe de la population | 146 |
| 3.L'âge de la population | 146 |
| 4.Ancienneté du diabète | 148 |
| 5.Quels sont les facteurs de risques vasculaires retrouvés ?..... | 148 |
| 6.Les autres complications du diabète associées | 150 |
| 7.Lors de la prise en charge initiale le patient est-il sous anti- agrégant plaquettaire | 151 |
| 8.Quelle thérapeutique médicale du diabète ? | 151 |
| 9.Présence d'un traitement vasodilatateur lors de la prise en charge initiale? | 152 |
| B.Les données cliniques..... | 152 |
| 1.Signes de neuropathie..... | 152 |
| 2.Les signes d'artériopathie | 153 |
| 3.Signes Infectieux | 155 |

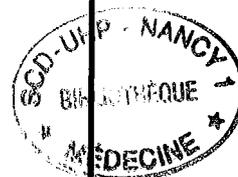
| | |
|--|------------|
| 4.Equilibre glycémique basé sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c)..... | 156 |
| 5.Etat de la fonction rénale au moment de la prise en charge par la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockroft) | 157 |
| C.Les données radiologiques..... | 158 |
| D.Les données du doppler continu..... | 158 |
| 1.L'index de pression systolique (IPS) de cheville | 158 |
| 2.Doppler vélocimétrique : aspect des courbes..... | 160 |
| 3.IPS et aspect des courbes | 163 |
| E.Les données de l'angiographie IRM | 167 |
| F.Données du doppler vélocimétrique et de l'angioIRM | 169 |
| G.Angio-IRM et Doppler vélocimétrique | 170 |
| H.Données de l'IPS et de l'angio-IRM..... | 170 |
| I.Angiographie IRM et Echo-doppler | 173 |
| J.Décision thérapeutique et évolution | 173 |
| 1.Clairement de la créatinine après l'angiographie IRM et dans les 2 mois qui suivent | 173 |
| 2.Décision(s) thérapeutique(s) | 174 |
| 3.Les Geste(s) de revascularisation(s)..... | 175 |
| 4.Le suivi évolutif à 2 mois..... | 176 |
| IV.Discussion | 177 |
| A.Population étudiée | 177 |
| 1.Caractéristiques d'âge et de sexe | 177 |
| 2.Ancienneté du diabète et complications..... | 177 |
| 3.Facteurs de risque cardio-vasculaire associés..... | 177 |
| 4.Traitements médicaux du diabète..... | 177 |
| B.Signes cliniques d'artériopathie | 178 |
| 1.Palpation des pouls et souffle artériel | 178 |
| 2.Symptomatologie douloureuse..... | 179 |
| 3.Troubles trophiques..... | 179 |
| C.Résultats des examens complémentaires..... | 179 |
| 1.Doppler vélocimétrique artériel et IPS..... | 179 |
| 2.Angio-IRM et écho-Doppler | 180 |
| D.Décision thérapeutique | 182 |
| E.Evolution après traitement..... | 184 |
| F.Proposition d'un arbre décisionnel de la prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs du diabétique..... | 185 |
| CONCLUSION..... | 188 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 190 |
| ANNEXES..... | 211 |

ANNEXES

ANNEXE I : Classification étiologique des diabètes sucrés

- I. Type 1 diabetes* (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes* (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
 - A. Genetic defects of β -cell function
 1. Chromosome 12, HNF-1 α (formerly MODY3)
 2. Chromosome 7, glucokinase (formerly MODY2)
 3. Chromosome 20, HNF-4 α (formerly MODY1)
 4. Mitochondrial DNA
 5. Others
 - B. Genetic defects in insulin action
 1. Type A insulin resistance
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 4. Lipotrophic diabetes
 5. Others
 - C. Diseases of the exocrine pancreas
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatectomy
 3. Neoplasia
 4. Cystic fibrosis
 5. Hemochromatosis
 6. Fibrocalculous pancreatopathy
 7. Others
 - D. Endocrinopathies
 1. Acromegaly
 2. Cushing's syndrome
 3. Glucagonoma
 4. Pheochromocytoma
 5. Hyperthyroidism
 6. Somatostatinoma
 7. Aldosteronoma
 8. Others
 - E. Drug- or chemical-induced
 1. Vacor
 2. Pentamidine
 3. Nicotinic acid
 4. Glucocorticoids
 5. Thyroid hormone
 6. Diazoxide
 7. β -adrenergic agonists
 8. Thiazides
 9. Dilantin
 10. α -Interferon
 11. Others
 - F. Infections
 1. Congenital rubella
 2. Cytomegalovirus
 3. Others
 - G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
 1. "Stiff-man" syndrome
 2. Anti-insulin receptor antibodies
 3. Others
 - H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
 1. Down's syndrome
 2. Klinefelter's syndrome
 3. Turner's syndrome
 4. Wolfram's syndrome
 5. Friedreich's ataxia
 6. Huntington's chorea
 7. Lawrence Moon Beidel syndrome
 8. Myotonic dystrophy
 9. Porphyria
 10. Prader Willi syndrome
 11. Others
- IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)

*Patients with any form of diabetes may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the patient.



ANNEXE II : Déclaration de Saint-Vincent

Diabète sucré

Prise en charge, traitement et recherche en Europe

Les représentants des ministères de la Santé et des Associations de patients de tous les pays européens se sont réunis avec des spécialistes du diabète sous l'égide du bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé et de la section européenne de la Fédération internationale du diabète (IDF) à Saint-Vincent (Italie) du 10 au 12 octobre 1989.

Ils ont proposé à l'unanimité les recommandations suivantes et ont demandé instamment qu'elles soient présentées dans tous les pays d'Europe pour y être appliquées.

Le diabète sucré est un problème de santé majeur et de plus en plus répandu en Europe, qui frappe les individus de tous âges et tous les pays. Il entraîne un mauvais état de santé durable et il représente une cause de décès prématuré. Il menace au moins dix millions de citoyens européens.

Il appartient aux gouvernements nationaux et aux ministères de la Santé de créer des conditions permettant de réduire considérablement les lourdes conséquences de cette maladie et le nombre de décès qu'elle provoque. Les pays doivent reconnaître officiellement le problème représenté par le diabète et dégager les ressources pour le résoudre. Il faut, aux niveaux local, national et européen, élaborer des programmes de prévention, de diagnostic et de traitement du diabète, et en particulier de ses complications -cécité, insuffisance rénale, gangrène et amputation, cardiopathie ischémique accélérée, accident vasculaire cérébral, grossesses pathologiques. L'investissement d'aujourd'hui touchera demain ses fruits : une atténuation des souffrances humaines, ainsi que des économies massives en ressources humaines et matérielles.

Les objectifs généraux, et les buts à échéance de cinq ans énumérés ci-dessous, peuvent être atteints par des actions organisées des services médicaux, avec la coopération active des patients diabétiques, de leurs familles, amis et collègues, et de leurs associations, dans les domaines suivants :

- Prise en charge par les sujets diabétiques de leur maladie et éducation permettant cette prise en charge.
- Planification, prestation et contrôle de la qualité des systèmes de soin.
- Organisation à l'échelon national, régional et international de la diffusion d'informations sur le maintien de la santé.
- Promotion et application de la recherche.

Objectifs généraux pour les patients diabétiques, adultes et enfants

- Améliorer durablement l'état de santé et permettre une vie proche de la normale, en qualité et en durée.
- Prévenir et soigner le diabète et ses complications en intensifiant l'effort de recherche.*

Buts à échéance de cinq ans

Concevoir, entreprendre et évaluer des programmes cohérents pour détecter et combattre le diabète et ses complications, en faisant appel principalement à l'auto-prise en charge et au soutien de la collectivité.

Sensibiliser davantage la population et les professionnels de la santé aux possibilités actuelles et aux besoins futurs concernant la prévention des complications du diabète et du diabète lui-même.

Organiser la formation et l'enseignement en matière de prise en charge et de traitement du diabète, pour les patients diabétiques de tout âge, pour leur famille, leurs amis et collègues, ainsi que pour l'équipe soignante.

Veiller à ce que les soins aux enfants diabétiques soient dispensés par des personnes et des équipes spécialisées à la fois dans le traitement du diabète et des enfants, et que les familles ayant un enfant diabétique bénéficient du soutien social, économique et affectif nécessaire.

Renforcer les centres d'excellence existants pour le traitement du diabète, l'éducation et la recherche sur le diabète. Créer de nouveaux centres là où le besoin s'en fait sentir et où le potentiel existe.

Promouvoir l'indépendance, l'égalité et l'autonomie pour tous les sujets diabétiques - enfants, adolescents, personnes dans la vie active et personnes âgées.

Supprimer les obstacles à l'intégration la plus complète possible des citoyens diabétiques dans la société.

Mettre en œuvre des mesures efficaces pour prévenir les complications coûteuses :

- Réduire d'un tiers ou plus les nouveaux cas de cécité dus au diabète.
- Réduire d'au moins un tiers le nombre de personnes atteignant le stade de l'insuffisance rénale terminale.
- Réduire de moitié le nombre d'amputations dues à la gangrène diabétique.
- Réduire la morbidité et la mortalité dues aux cardiopathies ischémiques chez les patients diabétiques par des programmes énergiques de réduction des facteurs de risque.
- Faire en sorte que l'issue de la grossesse, chez la femme diabétique, se rapproche de l'issue de la grossesse chez la femme non diabétique.

Mettre en place des systèmes de contrôle et de surveillance utilisant l'informatique de pointe pour s'assurer de la qualité des soins dispensés aux patients diabétiques et des analyses de laboratoire, ainsi que des techniques servant au diagnostic, au traitement et à l'auto-prise en charge du diabète.

Promouvoir la collaboration européenne et internationale au niveau de programmes de recherche et développement sur le diabète, par le biais des organismes nationaux, régionaux et des organismes travaillant avec l'OMS, en coopération active avec les associations de diabétiques.

Intervenir d'urgence dans l'esprit du programme "Santé pour tous" de l'OMS pour créer un mécanisme commun entre l'OMS et l'IDF- Région européenne, afin d'entreprendre, d'accélérer et de faciliter la mise en œuvre de ces recommandations.

Lors de la conclusion de la réunion de Saint-Vincent, tous les participants se sont formellement engagés dès leur retour dans leurs pays à prendre des mesures énergiques et résolues en vue de la mise en œuvre de ces recommandations.

ANNEXE III : Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications, Recommandations

Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications

Ces recommandations concernent le « Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications ». Sont exclus du cadre de ces recommandations :

- le dépistage du diabète
- les modalités thérapeutiques du diabète et des facteurs de risque vasculaire qui lui sont souvent associés
- le suivi et le traitement des différentes complications
- la grossesse chez la diabétique et les mesures particulières à proposer chez la femme diabétique souhaitant un enfant
- le diabète gestationnel
- la contraception ou le traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme diabétique
- l'intolérance au glucose.

⇒ DIAGNOSTIC

- Le diabète sucré est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) $>$ ou $=$ 1,26 g/l (7 mmol/l) vérifiée à 2 reprises (grade B). Ce critère de diagnostic n'est pas un seuil d'intervention pharmacologique.
- Il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glyquée ni de réaliser une hyperglycémie par voie orale pour poser le diagnostic de diabète sucré (accord professionnel).
- Les arguments en faveur du diabète de type 2 sont des arguments cliniques de probabilité : âge supérieur à 40 ans, index de masse corporelle supérieur à 27 (kg/m²), absence de cétonurie (ou faible), antécédents familiaux de diabète de type 2 (accord professionnel).
- La découverte d'une complication, en dehors de sa prise en charge spécifique, ne modifie pas les règles de suivi vis-à-vis du dépistage et

de la prévention des autres complications. Elle les renforce (accord professionnel) dans la mesure où la présence d'une complication majeure le risque de survenue des autres complications de la maladie.

⇒ EDUCATION DU PATIENT

- L'éducation occupe une place importante dans la prise charge et le suivi du diabétique de type 2 (grade B).
- Les consultations initiales doivent comporter un contenu d'éducation : donner des informations sur ce qu'est le diabète, ses complications et son traitement ; assurer une formation à l'autogestion de la maladie et du traitement, en particulier dans les domaines de la diététique de l'activité physique, de manière que le patient puisse acquérir une réelle autonomie (accord professionnel).

Lors des consultations de suivi, il convient d'évaluer les acquis du patient en matière d'éducation, de comportements, d'observance du traitement hygiéno-diététique (régime alimentaire, exercice physique, arrêt du tabac) (accord professionnel).

⇒ SUIVI GLYCÉMIQUE

- Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour retarder, voire prévenir, la survenue et/ou ralentir la progression des complications dites microvasculaires (recommandation de grade A).
- Un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour prévenir la survenue des complications cardio-vasculaires (recommandation de grade B).
- Le suivi du contrôle glycémique du diabète de type 2 doit reposer sur le dosage de l'HbA1c effectué tous les 3 à 4 mois.
- Pour un patient donné, le dosage de l'HbA1c doit être pratiqué dans le même laboratoire, pour permettre de comparer les résultats successifs. Le compte rendu du laboratoire doit spécifier la technique utilisée, si cette technique a été certifiée par les sociétés internationales de standardisation, l'intervalle des valeurs normales et les coefficients de variation intra et interlaboratoire. La technique utilisée doit de préférence doser la seule HbA1c (valeur normale 4 - 6 %) et les coefficients de variation doivent être inférieurs à 5 %.
- Les objectifs glycémiques se traduisent en objectifs d'HbA1c. Ils doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. Les critères suivants doivent être pris comme référence :

- l'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA 1 c $\leq 6,5$ %,
 - lorsque l'HbA 1 c est $\leq 6,5$ %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires, par exemple un risque d'accident hypoglycémique sous sulfamides ou insulinothérapie),
 - lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 % et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée, en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients du changement de traitement envisagé,
 - lorsque la valeur de l'HbA 1 c est > 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée (accord professionnel).
- L'autosurveillance glycémique ne doit pas être recommandée de principe pour le suivi du diabète de type 2 traité par le régime et/ou les hypoglycémifiants oraux car son intérêt dans cette indication n'est pas actuellement démontré (grade B).
 - L'autosurveillance glycémique est cependant utile, *a priori* à titre temporaire, pour les 3 indications suivantes (accord professionnel) :
 - sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique ou d'un exercice physique régulier, elle constitue souvent un outil précieux d'éducation,
 - déterminer la posologie d'un sulfamide en début ou lors d'un changement de traitement oral (notamment pour prévenir les hypoglycémies asymptomatiques)
 - en cas de maladie intercurrente ou de prescription d'une médication diabétogène.
 - Une autosurveillance glycémique régulière est nécessaire chez le diabétique de type 2 traité par l'insuline (grade B).
 - La mesure de la glycémie au laboratoire n'est pas indispensable pour le suivi du diabète de type 2.
 - La mesure de la glycémie au laboratoire garde un intérêt dans les cas particuliers suivants (accord professionnel)
 - pour contrôler la précision des mesures de glycémie capillaire chez un patient qui pratique l'autosurveillance glycémique
 - en cas de changement de traitement, en particulier,, prescription de sulfamides, ou encore affection intercurrente ou prescription d'une médication diabétogène, chez un patient qui ne pratique pas l'autosurveillance glycémique. Il

est alors utile d'avoir des résultats glycémiques sans attendre 3 mois la valeur de l'HbA1c,

- lorsque les techniques disponibles du dosage de l'hémoglobine glyquée ne répondent pas aux exigences de qualité définies plus haut. Il est sans doute alors préférable de disposer d'une mesure fiable de la glycémie.
- Les mesures de la glycosurie et de la fructosamine ne sont pas recommandées pour le suivi du diabétique de type 2 (accord professionnel).

⇒ SUIVI DES FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

- Le suivi du diabète de type 2 comporte le suivi et la prise en charge des facteurs classiques de risque vasculaire souvent associés au diabète sucré (tabagisme, hypertension artérielle, anomalies lipidiques) (grade A).
- Un risque cardio-vasculaire global, calculé à partir des équations de Framingham et/ou Laurier, égal ou supérieur à 2 % par an justifie une intervention thérapeutique (accord professionnel). Un chiffre inférieur n'exclut pas de traiter les facteurs de risque qui dépassent les seuils définis dans ces recommandations.
- Toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en oeuvre.
- La pression artérielle doit être mesurée à chaque consultation
- La définition de l'hypertension artérielle est la même
- chez le non-diabétique : pression artérielle systolique(PAS) habituellement $>$ ou $=$ 140 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) habituellement $>$ ou $=$ 90 mmHg (accord professionnel).
- Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an chez le diabétique de type 2. Il comporte la mesure du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides, la mesure ou le calcul (si triglycérides $<$ 4,5 g/l) du LDL-cholestérol.
- Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée et après obtention du meilleur contrôle glycémique possible, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant.

⇒ DEPISTAGE DES COMPLICATIONS OCULAIRES

- Un bilan ophtalmologique, effectué par un ophtalmologiste, doit être pratiqué dès le diagnostic puis une fois par an chez le diabétique de type 2 non compliqué.

- Le bilan ophtalmologique annuel comprend la mesure de l'acuité visuelle après correction optique, la mesure de la pression intraoculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire réalisée au biomicroscope.
- L'angiographie en fluorescence n'est pas un examen de dépistage et n'a pas d'indication dans le suivi du diabète de type 2 tant que l'examen biomicroscopique du fond d'œil ne montre pas de complications.

⇒ DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS RÉNALES

- L'insuffisance rénale est une complication grave du diabète de type 2 : il s'agit le plus souvent d'une néphropathie diabétique (atteinte glomérulaire) mais il peut aussi agir d'une néphropathie d'un autre type ou d'une pathologie rénovasculaire. Le suivi du diabétique de type 2 aura comme objectif le dépistage et la prévention d'une atteinte rénale chez le diabétique.
- Un bon contrôle glycémique et tensionnel prévient le risque de survenue d'une néphropathie diabétique (grade B).
- Il convient de mesurer une fois par an la créatininémie à jeun. Il est recommandé de calculer à partir de la créatininémie la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft :

$$C \text{ (ml/min)} = \frac{140 - \text{âge (année)} \times \text{poids(kg)} \times K}{\text{Créatinémie (micromol/l)}}$$

K = 1,25 pour l'homme et 1 pour la femme

Si la créatinine est exprimée en mg/l, il faut en multiplier le chiffre par 8,8 pour l'obtenir en micromol/l.

- Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées impérativement dans les cas suivants (accord professionnel) : présence d'une albuminurie, d'une hématurie ou d'une infection urinaire ; créatininémie > 105 micromol/l (11,8 mg/l) chez la femme et > 135 micromol/l (15,2 mg/l) chez l'homme; clairance calculée (Cockcroft) ≤ 60 ml/min.
- La présence d'une micro albuminurie chez un diabétique de type 2 est un marqueur de gravité générale (notamment vis-à-vis du risque cardiovasculaire) de la maladie plus qu'un marqueur spécifiquement néphrologique. Elle incitera à renforcer la prise en charge dans tous les domaines. La présence d'une micro albuminurie est aussi un facteur prédictif du risque de développer une protéinurie mais n'est pas un

facteur prédictif direct validé du risque de développer une insuffisance rénale chronique chez le diabétique de type 2.

- Il convient de pratiquer une fois par an chez le diabétique de type 2 la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard. Ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie.
- Il convient de mesurer une fois par an la micro albuminurie, si le test par la bandelette urinaire standard est négatif. Cette mesure de la micro albuminurie peut se faire sur un échantillon urinaire au hasard (exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine) ou sur les urines la nuit et/ou des 24 h. Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations).
- Une micro albuminurie et/ou une protéinurie confirmées devront être quantifiées sur les urines des 24 h.
- Un examen cyto bactériologique des urines systématique annuel n'est pas recommandé.

⇒ DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES ET PRÉVENTION DE LA PLAIE DU PIED

- Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique. Recherche par l'interrogatoire de paresthésies et/ou de douleurs.
- Les explorations neurophysiologiques ne sont pas recommandées dans le cadre du suivi du diabète de type 2 non compliqué.
- Il convient de procéder une fois par an à un examen clinique méthodique du pied pour dépister les sujets à risque de développer une lésion :
 - recherche d'une neuropathie sensitive par l'évaluation de la sensibilité tactile de la plante et du dos du pied si possible en utilisant la méthode standardisée du monofilament Nylon
 - recherche d'une artériopathie par la palpation des pouls périphériques
 - recherche de déformations du pied et/ou de cals.
- Il convient, à chaque consultation, chez les patients à risque, d'enlever chaussures et chaussettes pour inspecter le pied et rechercher petite lésion, troubles fissure, érythème, mycose...
- Il convient, au minimum une fois par an, de rappeler les règles d'éducation du patient à risque concernant l'hygiène du pied : choix de chaussures adaptées, inspection et lavage réguliers du pied, signaler aussitôt toute lésion suspecte, éviter les traumatismes...

- Il convient, une fois par an, de rechercher par l'interrogatoire les principaux symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie autonome à expression clinique: hypotension artérielle orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance... (accord professionnel).
- La recherche d'une neuropathie autonome par des examens complémentaires n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques d'appel (accord professionnel).

⇒ DÉPISTAGE DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

- Il convient une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant dans le domaine cardio-vasculaire:
 - interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire
 - palpation des pouls pédieux et tibial postérieur
 - auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux.
- Il convient une fois par an de pratiquer un ECG de repos.
- Des explorations complémentaires (ECG d'effort et/ou scintigraphie myocardique) seront proposées en cas de signes cliniques typiques ou atypiques d'angor ou en cas d'anomalies sur l'ECG de repos. Ces explorations ne sont pas recommandées, sauf cas particulier, chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal (accord professionnel).
- Des explorations complémentaires des gros vaisseaux, à commencer par l'exploration échodoppler, ne sont pas recommandées à titre systématique mais seront proposées en cas d'anomalies à l'examen clinique.

⇒ DIVERS

- L'examen annuel du diabétique de type 2 doit comporter la recherche clinique d'une éventuelle infection cutanée ou génito-urinaire, de même qu'un examen de la bouche et des dents (accord professionnel).
- Il convient chez le sujet âgé (en moyenne âge > 70ans, définition à moduler par les comorbidités) d'être vigilant vis-à-vis du risque d'hypoglycémie liée au traitement et vis-à-vis du risque d'insuffisance

rénale. Les polymédications doivent être réduites au mieux (accord professionnel).

- Si le diabète du sujet âgé est connu et bien équilibré depuis plusieurs années, il n'y a pas lieu de modifier les objectifs ni le traitement. Si le diabète est diagnostiqué chez un patient âgé, un objectif de HbA1c comprise entre 6,5 et 8,5 % peut servir de référence mais il est essentiel d'individualiser cet objectif en fonction du contexte médical et social (accord professionnel).
- Chez le diabétique âgé, la survenue d'une somnolence, d'une déshydratation, d'une altération de l'état général doit faire aussitôt mesurer la glycémie (accord professionnel).

ANNEXE IV

Dépistage et Surveillance de la Rétinopathie Diabétique

(Recommandations de l'ALFEDIAM)

Diabète de type 1:

- Examen du fond d'oeil dès la découverte du diabète (chez les enfants, premier examen à l'âge de 10 ans)
- Fond d'oeil annuel, puis première angiographie dès les premiers signes de rétinopathie diabétique (et éventuellement de façon systématique après 5 années de diabète)

Diabète de type 2:

- Examen du fond d'oeil à la découverte du diabète et angiographie dès les premiers signes de rétinopathie diabétique (et éventuellement angiographie systématique à la découverte du diabète)
- Puis surveillance annuelle ou plus fréquente selon les résultats du premier fond d'oeil

Surveillance de la rétinopathie diabétique

- Pas de rétinopathie diabétique : surveillance annuelle du fond d'oeil
- Rétinopathie diabétique minime : FO + angiographie annuels
- Rétinopathie diabétique non proliférante modérée :
 - FO + angiographie tous les 6 mois à un an fonction de la maculopathie associée
 - Si traitement par laser maculaire, FO + angiographie 4 à 6 mois après le traitement
- Rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante):
 - FO + angiographie tous les 6 mois (sauf conditions particulières)
 - PPR à envisager en cas de grossesse, d'équilibration rapide de la glycémie, de chirurgie de la cataracte, de Rétinopathie Diabétique Proliférante ou de Rétinopathie Diabétique Préproliférante controlatérale, chez un sujet à suivi aléatoire

➤ Rétinopathie diabétique proliférante :

- Photocoagulation panrétinienne (rapidité fonction de la gravité de la RD)
- FO + angiographie 2 à 4 mois après la fin du traitement

(Dans certains cas particuliers, des contrôles angiographiques peuvent être indiqués à des intervalles de temps plus rapprochés que ceux prescrits)

ANNEXE V : Questionnaire

Enquêteur : Christelle BENOIT

N° : _____

L'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique : quels outils diagnostiques?

Données Anamnestiques

1. Diabète

Type 1 Type 2 Secondaire

2. Age

3. Sexe

H F

4. Ancienneté du diabète

5. Facteurs de risques cardio-vasculaire

- HTA
- Surcharge pondérale (BMI : 25/30)
- Obésité (BMI >30)
- Fumeur actuel
- Ancien fumeur
- Hypercholestérolémie
- HypoHDLémie
- Hypertriglycéridémie
- Lpa > 300 mg/l
- Antécédents Familiaux

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

6. Autres complications du diabète

- Rétinopathie
- Néphropathie sans insuffisance rénale
- Néphropathie avec insuffisance rénale
- Coronaropathie
- Artériopathie des troncs supra-aortiques
- Neuropathie

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

7. Lors de la prise en charge initiale, le patient est-il sous antiagrégant plaquettaire ?

Oui Non

8. Thérapeutique du diabète

- Régime seul
- ADO
- Traitement Mixte
- Insulinothérapie +/- Biguanide

9. Traitement vasodilatateur ?

Oui Non

10. Traitement(s) vasodilatateur(s) ?

Données Cliniques

11. Signes de Neuropathie

- Aucuns
- Paresthésies, douleurs
- Diminution ou abolition d'un ou plusieurs ROT
- Diminution de la sensibilité épicrotique au test du monofilament Nylon)
- Diminution de la sensibilité vibratoire (Diapason de Rydel)
- Déformation des orteils, anomalie des points d'appuis
- Atteinte motrice
- troubles vasomoteurs
- Hyperkératose
- Mal perforant plantaire

Vous pouvez cocher plusieurs cases (9 au maximum).

12. Signes d'artériopathie

- Aucuns
- Claudication intermittente, fatigabilité à la marche, engourdissement
- Douleurs de décubitus
- Abolition d'un ou plusieurs pous
- Souffle(s) artériel(s)
- Ulcère(s) artériel(s)
- Necrose(s)
- Dépilation, sécheresse cutanée

Vous pouvez cocher plusieurs cases (7 au maximum).

13. Signes Infectieux

- Aucuns
 MPP Surinfecté (pus...)
 Plaie(s) traumatique(s) surinfectée(s)
 Ulcère(s) artériel(s) surinfecté(s)
 Gangrène
 ostéoarthrite supposée
 Escarre(s) surinfecté(s)

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

Données Biologiques et Radiologiques**14. Equilibre glycémique basée sur l'HBA1C au moment de la prise en charge**

- >8% Entre 6,5% et 8% <6,5%

15. Etat de la fonction rénale au moment de la prise en charge par la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

- Clairance < 30ml/mn Entre 30 et 60 ml/mn
 > 60 ml/mn

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 16. Pied Droit | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Pied Gauche | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Normale (1), Médiacalcosé (2), Ostéite ou ostéoarthrite (3), Déformations osseuses (4).

Données du Doppler artériel

| | 1 | 2 |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 18. Membre inférieur Droit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19. Membre inférieur Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Index de Pression cheville Dte < 0.9 (1), IP cheville Dte > 0.9 (2).

| | 1 | 2 | 3 |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 20. Membre inférieur Droit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 21. Membre inférieur Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Proximale (1), Proximo-distale (2), Distale (3).

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 22. Fémorale commune droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 23. Fémorale superficielle droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 24. Poplitée Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 25. Tibiale Postérieure Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 26. Pédieuse Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Normales (1), Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) (2), Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) (3), Stade 3 (plus diminution onde systolique) (4).

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 27. Fémorale Commune Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 28. Fémorale Superficielle Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 29. Poplitée Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 30. Tibiale Postérieure Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 31. Pédieuse Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Normales (1), Stade 1 (Disparition onde positive diastolique) (2), Stade 2 (plus diminution du reflux diastolique) (3), Stade 3 (plus diminution onde systolique) (4).

Données de l'echo-doppler artériel

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 32. Fémorale Commune droite/Iliaque Droite | <input type="radio"/> |
| 33. Fémorale Profonde Droite | <input type="radio"/> |
| 34. Fémorale Superficielle droite | <input type="radio"/> |
| 35. Poplitée Droite | <input type="radio"/> |
| 36. Tronc Tibio-Peronier droit | <input type="radio"/> |
| 37. Tibiale Antérieure Droite | <input type="radio"/> |
| 38. Péronière droite | <input type="radio"/> |
| 39. Pédièuse droite | <input type="radio"/> |
| 40. Tibiale Postérieure droite | <input type="radio"/> |

Normale (1), Infiltration (2), Sténose avec retentissement des flux en aval (3), Sténose sans retentissement des flux en aval (4), occlusion (5).

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 41. Fémorale Commune Gauche/Iliaque gauche | <input type="radio"/> |
| 42. Fémorale Profonde Gauche | <input type="radio"/> |
| 43. Fémorale Superficielle Gauche | <input type="radio"/> |
| 44. Poplitée Gauche | <input type="radio"/> |
| 45. Tronc Tibio-Peronier Gauche | <input type="radio"/> |
| 46. Tibiale Antérieure Gauche | <input type="radio"/> |
| 47. Péronière Gauche | <input type="radio"/> |
| 48. Tibiale Postérieure Gauche | <input type="radio"/> |
| 49. Pédièuse Gauche | <input type="radio"/> |

Normale (1), Infiltration (2), Sténose avec retentissement des flux en aval (3), Sténose sans retentissement des flux en aval (4), occlusion (5).

Données de l'Angiographie IRM des Membres inférieurs

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 50. Fémorale Commune Droite/Iliaque droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 51. Fémorale profonde droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 52. Fémorale Superficielle Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 53. Poplitée droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 54. Tronc Tibio-Péronier Droit | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 55. Tibiale Antérieure droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 56. Péronière Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 57. Pédièuse Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 58. Tibiale Postérieure Droite | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Normale (1), Infiltration (2), Sténose serrée (3), occlusion (4).

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 59. Fémorale Commune Gauche/Iliaque Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 60. Fémorale Profonde gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 61. Fémorale Superficielle Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 62. Poplitée gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 63. Tronc Tibio-péronier gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 64. Tibiale Antérieure Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 65. Péronière Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 66. Pédièuse Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 67. Tibiale Postérieure Gauche | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Normale (1), Infiltration (2), Sténose serrée (3), occlusion (4).

Evolution et suivi

68. Clairance de la créatinine après l'angiographie IRM

- Clairance < 30 ml/mn Entre 30 et 60 ml/mn
 > 60 ml/mn

69. Décision prise à la suite des explorations vasculaires couplées à une consultation auprès du chirurgien vasculaire :

- Procédure(s) de revascularisation(s)
 Suivi hémodynamique par échodoppler à 6 mois
 Lésions artérielles non accessibles à une procédure de revascularisation
 Evaluation du rapport Bénéfice/Risque défavorable

70. Geste(s) de revascularisation(s)

- Angioplastie seule Pontage seul
 Angioplastie et pontage

71. Le geste de revascularisation s'est-il accompagné d'un parage de la plaie?

- Oui Non

La question n'est pertinente que si Gestes = {Angioplastie seule ; Pontage seul ; Angioplastie et pontage}

72. Suivi évolutif à 2 mois

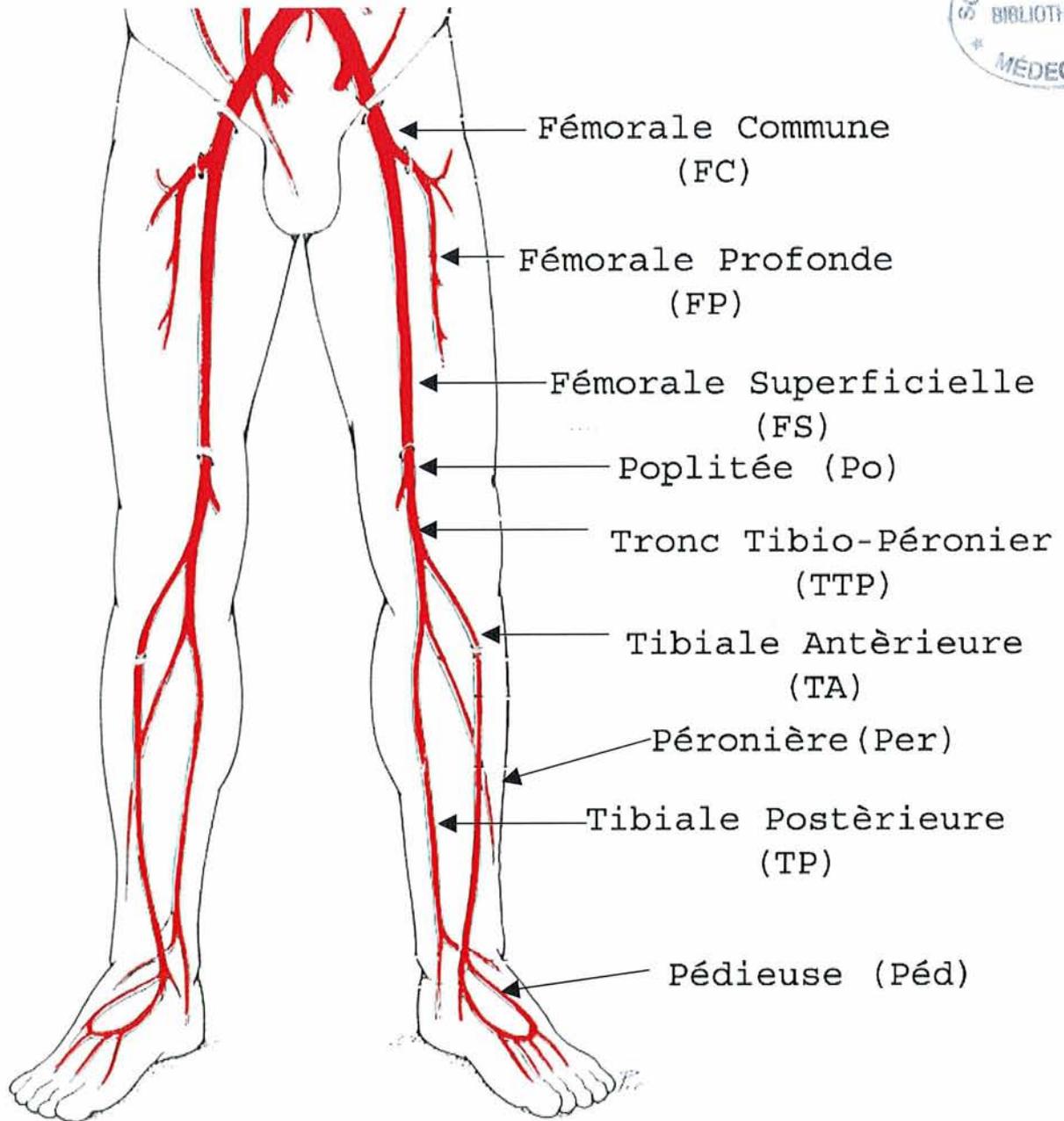
- Amélioration trouble(s) Trophique(s)
 Stabilité trouble(s) Trophique(s)
 Aggravation trouble(s) Trophique(s)
 Amélioration des signes fonctionnels
 Stabilité des signes fonctionnels
 Aggravation des signes fonctionnels
 Resténoses
 Amputation
 Décès
 Autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).

73. Autre évolution

| |
|--|
| |
|--|

ANNEXE VI : Artères des membres inférieurs



VU

NANCY, le 9 JUILLET 2003

Le Président de Thèse

Professeur **D. REGENT**

NANCY, le 1^{er} SEPTEMBRE 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 8 SEPTEMBRE 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le diabète, aussi bien de type 1 que de type 2, augmente la mortalité cardiovasculaire ; le risque relatif est multiplié par un facteur de 2 à 3 chez les diabétiques. Le risque relatif est le plus élevé pour l'artérite des membres inférieurs avec surtout une augmentation majeure du risque d'amputation et de la mortalité. Comme pour la rétinopathie, la néphropathie ou encore la coronaropathie, un dépistage et un diagnostic précoce sont nécessaires.

Le travail présenté dans la thèse est une enquête sur la prise en charge de l'artériopathie des membres inférieurs dans un service de diabétologie. 39 patients ayant un Doppler vélocimétrique artériel pathologique, avec ou sans trouble trophique, bénéficie d'une angiographie par résonance magnétique suivie d'une échographie-Doppler artérielle et d'une consultation de chirurgie vasculaire.

Les résultats montrent la complémentarité de ces examens qui permettent d'obtenir une évaluation à la fois morphologique et fonctionnelle du réseau artériel. On constate que cette prise en charge aboutit à l'indication et à la réalisation d'un geste de revascularisation dans 9 cas sur 10, même en l'absence de trouble trophique, avec des résultats satisfaisants.

Titre en anglais

ARTERIOPATHY OF LOWER LIMBS IN DIABETES : WHICH DIAGNOSIS METHODS ?

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE-ANNÉE 2003

Mots clefs :

ARTÉRIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS, DIABÈTE, ANGIOGRAPHIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE, ANGIOPLASTIE

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cedex