



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2015

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**RÔLE PRÉDICTIF DU TAUX DE C-REACTIVE PROTEIN (CRP)
PRÉ-OPÉRATOIRE DANS LA RESTÉNOSE POST-ANGIOPLASTIE
JAMBIÈRE.**

Présentée et soutenue publiquement le 08 janvier 2015 à 18h
au Pôle Recherche

Par Hélène WATTEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean Pierre CHAMBON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Monsieur le Professeur Stéphan HAULON

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur David MASSOUILLE

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION	10
I. L'athérosclérose.	10
II. Traitement de l'AOMI.	11
III. La resténose post-angioplastie.	12
IV. Rôle de l'inflammation.	13
V. Objectifs.	14
MATERIELS ET MÉTHODES	15
I. Inclusion.	15
II. Prise en charge opératoire.	17
III. Prise en charge médicale globale.	17
IV. Critères d'évaluation.	18
V. Statistiques.	19
RÉSULTATS	21
I. Population – données démographiques :	21
II. Données opératoires :	23
III. Evaluation de la morbi-mortalité opératoire et de suivi :	25
IV. Données de survie.	26
V. Facteurs pronostiques de resténose post-angioplastie.	27
VI. Recherche d'un seuil discriminant (CRP).	29
VII. Analyses multivariées.	29
DISCUSSION	32
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXES	43

ABRÉVIATIONS

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

AF : Artère Fibulaire ou Péronière

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AP : Arches Plantaires

ASA : *American Society of Anesthesiology*

ATA : Artère Tibiale Antérieure

ATL : Angioplastie Trans Luminale

ATP : Artère Tibiale Postérieure

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CRP : *C Reactive Protein*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

LDL cholesterol: *Low Dose Lipoprotein cholesterol*

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation*

NFS : Numération Formule Sanguine

n.e. : Non Evaluable

Ped : Artère Pédieuse

RR : Risque Relatif

SAFARI : *Subintimal Arterial Flossing with Antegrade-Retrograde Intervention*

TASC – II: *TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease – version II*

TTP : Tronc Tibio Péronier

INTRODUCTION

I. Athérosclérose et Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI).

L'athérosclérose est d'un point de vue épidémiologique la première pathologie des pays développés, et la première cause de mortalité (36.5% de mortalité globale) toutes complications confondues (1). Elle survient chez les patients porteurs des différents facteurs de risque cardio-vasculaires : sexe masculin, âge, hérédité cardio-vasculaire, diabète, hypertension artérielle (HTA), hypercholestérolémie et tabagisme. Quelle que soit son atteinte, elle correspond histologiquement à la formation de plaques d'athérome au niveau sous-intimal par accumulation focale de *Low Dose Lipoprotein* (LDL) cholestérol, recrutement de monocytes circulants et installation d'une réaction inflammatoire focale chronique (2). Cette inflammation locale sera responsable au fil du temps de l'entretien et de la progression des lésions élémentaires.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est la troisième principale complication de l'athérosclérose après les coronaropathies et les atteintes vasculaires cérébrales (1). Elle correspond à l'atteinte des différents axes artériels des membres inférieurs depuis l'étage iliaque jusqu'aux axes jambiers.

Leur rétrécissement, voire leur occlusion par les plaques d'athérome se manifestent cliniquement par, dans un premier temps, la disparition des pouls distaux, puis l'apparition d'une claudication intermittente des membres inférieurs évoluant en une claudication serrée avec rétrécissement du périmètre de marche. L'aggravation des lésions se manifeste par l'installation du stade d'ischémie critique correspondant à l'apparition de douleurs de décubitus puis de troubles trophiques.

Les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale pour revascularisation en cas de claudication serrée et d'ischémie critique correspondant aux stades 3 à 6 de la classification de l'AOMI établie par Rutherford.

II. Traitement de l'AOMI.

La chirurgie vasculaire, dont le but est de restaurer une vascularisation en distalité, repose à l'heure actuelle sur 2 approches complémentaires: la chirurgie conventionnelle, allant de la thromboendartériectomie au pontage classique, et la prise en charge endovasculaire par angioplastie éventuellement complétée par un stenting. Ce deuxième type de prise en charge, initialement apanage des radiologues interventionnels, a connu un développement et une diffusion exceptionnels depuis le début des années 2000. De par l'amélioration constante des outils d'imagerie et des dispositifs endovasculaires, elle est en passe de devenir l'approche de première intention dans la plupart des cas d'artérite des membres inférieurs, particulièrement pour les atteintes infra-poplitées. Le bénéfice de ces approches mini-invasives chez des patients souvent fragiles, avec de nombreuses comorbidités associées, n'est plus à démontrer (3). Les récentes recommandations de la *TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC-II) donnent d'ailleurs une place croissante à ce type d'approches et définissent clairement les indications de prise en charge chirurgicale ou endovasculaire aux étages aorto-iliaques et fémoropoplités (4).

Toutefois, les recommandations TASC-II sont nettement moins exhaustives concernant l'étage jambier, en raison notamment du faible nombre d'études disponibles, du peu de données exploitables en terme d'efficacité ou de la variabilité des critères d'évaluation utilisés (5,6). Il n'existe à l'heure actuelle aucune

recommandation de grade A concernant la prise en charge optimale de l'artériopathie jambière (3).

Néanmoins, de récentes publications montrent des résultats équivalents entre la chirurgie endovasculaire et la chirurgie ouverte historique en termes de perméabilité primaire et secondaire (60 à 80% selon les publications), tout en étant associé à la diminution du taux de survenue de complications. Ces résultats pèsent en faveur de ces nouvelles prises en charge (7–10).

III. La resténose post-angioplastie.

Le développement des techniques endovasculaires a confronté les chirurgiens à une nouvelle complication liée aux processus de cicatrisation de la paroi artérielle consécutifs au traumatisme de l'inflation du ballon : la resténose post-angioplastie.

Celle-ci est responsable d'échecs thérapeutiques, de réinterventions avec une morbidité accrue, et a un impact socio-économique non négligeable. Elle est définie par une diminution de la lumière artérielle de plus de 50% du calibre post-dilatation immédiate au niveau d'une zone traitée par angioplastie ou angioplastie-stenting, dans un délai inférieur à 12 mois. Au-delà d'un an post-opératoire, la diminution du calibre artériel est considérée comme secondaire à la progression de la pathologie athéromateuse (3).

Son incidence au décours d'angioplasties jambières est évaluée entre 30 et 50% des cas selon les études et la durée du suivi (8–10).

La physiopathologie de la resténose artérielle après dilatation repose sur la conjonction de 4 mécanismes bien décrits (2):

- la rétraction élastique, quasiment immédiate, due aux propriétés élastiques de la paroi ;

- le remodelage artériel, lié à la fibrose locale de la paroi artérielle ;
- la réorganisation du thrombus : la lésion de l'endothélium vasculaire induite par l'impaction du ballon exposant le sous-endothélium pro-agrégant, un thrombus se forme et sera par la suite progressivement colonisé par des cellules musculaires lisses migrant depuis la media ;
- enfin, la prolifération myo-intimale, directement corrélée à la destruction des cellules musculaires lisses, qui continueront après cicatrisation à proliférer lentement avec stimulation des fibroblastes (particulièrement en cas de stenting) et production excessive de tissu de soutien et de matrice extra-cellulaire (prépondérant en cas d'angioplastie simple).

IV. Rôle de l'inflammation.

L'inflammation locale de la paroi artérielle induite par l'angioplastie, moins bien décrite dans la littérature à l'heure actuelle, est également en cause dans la survenue de la resténose post-angioplastie. Son rôle est essentiel dans le remodelage artériel et la prolifération myo-intimale par l'activation de production de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires (2,11).

La présence, à taux même faible, de *C-Reactive Protein* (CRP) et d'autres marqueurs sériques de l'inflammation, et leur élévation en post-opératoire, ont été rattachées à un taux de resténose plus important, pour les artères coronaires (12) tout d'abord, puis pour les artères périphériques (11,13).

L'inflammation artérielle locale, mesurée à un faible taux au niveau systémique, est donc au coeur du processus initial de la pathologie athéromateuse, mais également des mécanismes de resténose post-angioplastie.

La question du retentissement local d'une inflammation systémique de cause annexe peut dès lors être posée. Il a déjà été démontré qu'en cas d'artérite inflammatoire telle que la maladie de Takayasu, l'absence de complications notamment à type de resténose ou thrombose après revascularisation artérielle était conditionnée par l'état inflammatoire systémique pré-opératoire (14).

Dans la pratique quotidienne du chirurgien vasculaire, cette inflammation systémique est plus particulièrement observée chez les patients présentant une atteinte vasculaire liée au diabète. L'incidence actuelle des troubles trophiques dans la population diabétique est estimée entre 2 et 7% par an. Au cours de leur vie, 25% de ces patients diabétiques présenteront un trouble trophique, et 50% de ceux-ci se compliqueront d'une surinfection qui nécessitera une prise en charge en urgence associant un geste de revascularisation et une antibiothérapie adaptés afin de favoriser la cicatrisation (1,3).

V. Objectifs.

Ce travail tente d'identifier les facteurs prédictifs de survenue d'une resténose artérielle après angioplastie des artères jambières, en se focalisant plus particulièrement sur la présence d'une inflammation systémique, mesurée par le taux de CRP pré-opératoire.

Le but de ce travail est également de déterminer un seuil de CRP prédictif de resténose post-angioplastie jambière applicable en pratique clinique. Une meilleure identification des patients à risque de resténose permettrait une adaptation du suivi post-opératoire et des mesures thérapeutiques précoces.

MATERIELS ET METHODES

I. Inclusion.

Tous les patients ayant bénéficié d'un geste de revascularisation endovasculaire à l'étage jambier dans le service de Chirurgie Générale et Vasculaire de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille du 1er janvier 2012 au 31 mai 2013 ont été inclus consécutivement de façon rétrospective. Chaque observation (membre inférieur) prise en compte était incluse indépendamment, un même patient pouvant donc être inclus au maximum deux fois.

Les données de l'étude ont été compilées dans une base de données dédiée.

Tous les patients inclus ont bénéficié lors de leur admission dans le service d'un interrogatoire médical détaillé. Un examen clinique complet était réalisé en portant une attention particulière à l'appareil cardio-vasculaire et à l'évaluation des éventuels troubles trophiques. Le stade d'AOMI était ensuite codé selon la classification de Rutherford (cf. annexe I) (4).

Les données pré-opératoires étaient définies selon les critères proposés par Diehm *et al* (5) pour une uniformisation des travaux sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

La présence :

- d'un diabète était définie par une hémoglobine glyquée supérieure à 7% ou la prise d'un traitement hypoglycémiant ;

- d'une intoxication tabagique était définie par une consommation active de tabac au moment de la prise en charge initiale ;

- d'une hypertension artérielle (HTA) était définie par l'existence d'une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg ou diastolique supérieure ou égale à 90mmHg, ou par la prise d'un traitement anti hypertenseur ;

- d'une dyslipidémie correspondait aux critères diagnostics internationaux (15) ou à la prise d'un traitement hypolipémiant ;

- d'antécédents cardiaques incluait l'existence d'antécédents de syndromes coronariens aigus, de prises en charge par angioplastie +/- stenting des artères coronaires, ou de pontage coronarien ;

- d'antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) incluait la notion d'antécédents d'AIT ou d'AVC, mais également de chirurgie carotidienne pour sténose ;

- d'une insuffisance rénale chronique était définie selon les stades de Maladie Rénale Chronique internationaux repris par la Société Française de Néphrologie après calcul de la clairance de la créatinine par l'équation de *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* et basée sur le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) en mL/mn/ 1,73m² (cf. annexe II).

Enfin, l'état clinique général des patients était évalué selon la classification de l'*American Society of Anesthesiology (ASA)* (cf. annexe III).

Un bilan biologique systématique était réalisé à l'entrée avec Numération Formule Sanguine (NFS) et dosage de la CRP sanguine. Quelle que soit la durée d'hospitalisation précédant le geste chirurgical, la CRP retenue pour l'étude était systématiquement celle mesurée la veille de l'intervention de revascularisation.

Les investigations complémentaires nécessaires étaient adaptées à chaque patient.

Si nécessaire selon l'aspect et l'existence d'une surinfection clinique des troubles

trophiques, un traitement pré-opératoire par antibiothérapie pouvait être instauré en urgence avant le geste de revascularisation.

II. Prise en charge opératoire.

Chaque patient inclus a bénéficié d'une procédure de revascularisation adaptée à ses lésions, selon les recommandations en vigueur. Les lésions étaient décrites à partir de l'artériographie per-opératoire initiale (premier temps de l'intervention). La technique opératoire employée (angioplastie simple, angioplastie-stenting, recanalisation, SAFARI...) était laissée à l'appréciation du chirurgien.

La qualité des lits artériels d'amont (artères fémorales et poplitées) et d'aval (artères de cheville, arches plantaires) était systématiquement étudiée au cours de l'intervention.

Si nécessaire, des gestes de revascularisation à d'autres étages ou des gestes complémentaires de segmentation étaient réalisés durant le même temps opératoire.

Les artères de jambes traitées prises en compte dans l'étude comprenaient le Tronc Tibio Péronier (TTP), l'artère Tibiale Antérieure (ATA) et l'artère Tibiale Postérieure (ATP).

III. Prise en charge médicale globale.

Selon les recommandations en vigueur, les patients artéritiques bénéficiaient d'une prise en charge globale avec instauration d'un traitement médical comprenant l'équilibre des facteurs de risque cardio-vasculaires (notamment l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie), une anti-agrégation plaquettaire (AAP) préventive systématique et un traitement par statines.

En post-opératoire, une anti-coagulation à dose isocoagulante était instaurée pendant la période d'hospitalisation ou pour une durée de 8 jours en cas de sortie précoce d'hospitalisation. Cette thérapeutique était adaptée pour chaque patient en fonction de ses antécédents et de l'existence de contre-indications.

Tous les patients inclus ont bénéficié dans le cadre de leur prise en charge courante d'un suivi d'une durée de 12 mois de contrôle de l'efficacité du geste opératoire et du maintien de la perméabilité artérielle avec des consultations à 1 mois, à 6 mois et à 12 mois de l'intervention, ou plus tôt en cas de dégradation clinique justifiant une prise en charge rapide.

IV. Critères d'évaluation.

Au cours des 3 consultations de contrôle (1, 6 et 12 mois), l'évolution clinique était mesurée en prenant en compte à la fois la présence d'un pouls distal et sa persistance au cours du suivi, la cicatrisation d'un trouble trophique, et/ou la rémission de symptômes d'artérite des membres inférieurs.

Les gestes d'augmentation réalisés au cours du suivi étaient classés selon les critères de Diehm *et al* en amputations :

- mineure en cas d'amputation sous le niveau de la cheville et ne nécessitant pas d'appareillage ;
- majeure en cas d'amputation au-dessus du niveau de la cheville (amputations sus ou sous-gonales).

La bonne perméabilité et l'absence de resténose des artères traitées étaient par ailleurs systématiquement contrôlées par échographie doppler artérielle des membres inférieurs à l'occasion de chaque consultation de suivi.

L'évènement « resténose » était strictement défini par un rétrécissement de la lumière artérielle d'au moins 50% par rapport au contrôle post-opératoire précoce, au niveau d'une portion d'artère traitée par angioplastie. Les patients ne présentant pas l'évènement d'intérêt et/ou quittant l'étude au cours du suivi étaient censurés à la date de dernières nouvelles.

Par convention, les complications survenant en post-opératoire étaient qualifiées de mineures si elles ne nécessitaient pas de geste de ré intervention ; ou de majeures en cas d'allongement de la durée d'hospitalisation d'au moins 24 heures et/ou de nécessité de reprise chirurgicale.

Les décès survenant dans les 30 jours post-opératoires étaient considérés comme liés à la procédure et représentaient la mortalité péri-opératoire.

V. Statistiques.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS[®] (SAS[®] version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les variables qualitatives sont présentées en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyennes associées à un écart-type.

Les caractéristiques des patients présentant une resténose au cours du suivi d'un an ont été comparées à celles des patients sans resténose à l'aide du test du Khi-Deux (ou du test de Fischer en cas d'effectifs trop limités) pour les variables qualitatives et à l'aide du test de Student, après avoir vérifié l'hypothèse d'égalité des variances

selon le test de Levène et l'hypothèse de normalité selon le test de Shapiro-Wilk, pour les variables continues.

Les courbes de survie en lien avec l'évènement « resténose » ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées à l'aide du test du *logrank*. Le suivi moyen était estimé par la méthode de Kaplan-Meier inverse. Les patients « non censurés » étaient les patients présentant une resténose artérielle au niveau de la zone traitée par angioplastie.

L'association des facteurs de risque liés à l'évènement « resténose » a été étudiée par des modèles de Cox univariés, puis multivariés. Pour toutes les variables étudiées, l'hypothèse des risques proportionnels, ainsi que l'hypothèse de log-linéarité pour chaque variable continue ont été vérifiées par *supremum tests*. Aucune variable n'a nécessité de recodage pour cette raison.

La détermination d'une valeur seuil significative pour la CRP, permettant le classement des patients en fonction du risque de resténose, a été réalisée par contrôle systématique en univarié de chaque valeur seuil potentielle, au moyen de 2 indicateurs statistiques de qualité de calibration du modèle : le logarithme du rapport de vraisemblance du modèle (-2LL) et le Schwarz Bayesian Criteria (SBC) ; et de 2 indicateurs de qualité de discrimination : le c de Harrell et le ρ^2 de Kent et O'Quigley.

Pour le modèle multivarié final, plusieurs procédures de sélection ascendante, descendante et par score ont été évaluées en utilisant toutes les variables testées en univarié.

Pour l'ensemble des analyses, les résultats étaient considérés comme significatifs pour un $p < 0,05$ en bilatéral.

RÉSULTATS

I. Population – données démographiques :

Les caractéristiques démographiques et pré-opératoires des patients sont détaillées dans le *tableau 1*.

Sur la période du 1er janvier 2012 au 31 mai 2013, 117 membres inférieurs pour un total de 107 patients différents ont bénéficié d'une revascularisation endovasculaire à l'étage jambier au CHRU de Lille.

Sur l'ensemble du recueil de données, la proportion de données manquantes était inférieure à 2% des données.

Sur la période de suivi de 1 an à compter de la date d'intervention, 48 resténoses artérielles (41,1%) ont été observées. La perméabilité était conservée chez 69 patients (58,9%) à 1 an.

La majorité des patients était de sexe masculin (69 patients) et l'âge médian était de 71,4 ans +/-11,7 [69,2 ; 73,5]. Quatre vingt deux patients (70,1%) étaient diabétiques et 84 (71,8%) présentaient des antécédents cardiovasculaires. Quatre vingt quatorze (80,3%) étaient classés stade ASA 3 ou 4. Sur le plan chirurgical, 106 patients (91,4%) présentaient un trouble trophique, parmi lesquels 57 (48,7% de la population) présentaient à l'entrée une surinfection clinique manifeste. Parmi ceux-ci, 43 (36,78%) ont reçu dans ce contexte une antibiothérapie en urgence.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques.

	Population générale (n=117)	Absence de resténose (n=69)	Présence de resténose (n=48)	p=
Sexe	69 hommes (59,0%)	41 hommes (59,4%)	28 hommes (58,3%)	0,906
Âge (années)	71,4 +/- 11,7 [69,2 ; 73,5]	71,0 +/- 11,9 [68,2 ; 73,9]	71,9 +/- 11,4 [68,6 ; 75,2]	0,714
Diabète	82 (70,1%)	50 (72,5%)	32 (66,7%)	0,501
HTA	85 (72,7%)	50 (72,5%)	35 (72,9%)	0,957
Tabagisme actif	22 (18,9%)	13 (18,8%)	9 (18,8%)	0,990
Dyslipidémie	53 (45,3%)	32 (46,4%)	21 (43,8%)	0,779
Antécédents cardiovasculaires	84 (71,8%)	49 (71,0%)	35 (72,9%)	0,822
Stade d'insuffisance rénale				0,342
0	21 (18,0%)	12 (17,4%)	9 (18,6%)	
1	13 (11,1%)	9 (13,0%)	4 (8,3%)	
2	35 (29,9%)	21 (30,4%)	14 (29,2%)	
3	26 (22,2%)	16 (23,2%)	10 (20,8%)	
4	4 (3,4%)	0 (0,0%)	4 (8,3%)	
5	18 (15,4%)	11 (15,9%)	7 (14,6%)	
Albuminémie (mg/L)	35,0 +/- 6,0 [33,8 ; 36,1]	34,4 +/- 6,1 [33,0 ; 35,9]	35,7 +/- 5,8 [34,0 ; 37,4]	0,263
Dénutrition	28 (24,1%)	15 (22,1%)	13 (27,1%)	0,533
Pathologie hépatique	3 (2,6%)	0 (0,0%)	3 (6,3%)	0,068
Néoplasie	10 (8,6%)	5 (7,4%)	5 (10,4%)	0,219
Pathologie inflammatoire	5 (4,3%)	0 (0,0%)	5 (10,42%)	n.e.
Stade ASA				0,411
2	23 (19,7%)	13 (18,8%)	10 (20,8%)	
3	57 (48,7%)	37 (53,6%)	20 (41,7%)	
4	37 (31,6%)	19 (27,5%)	18 (37,5%)	
AAP	116 (99,2%)	68 (98,6%)	48 (100,0%)	0,589
Statines	101 (86,32%)	64 (92,8%)	37 (77,1%)	0,015
IEC	54 (46,2%)	36 (52,2%)	18 (37,5%)	0,117
CRP (mg/L)	25,0 +/- 24,8 [20,4 ; 29,5]	22,3 +/- 23,8 [16,5 ; 28,0]	28,9 +/- 25,9 [21,3 ; 36,5]	0,160
Leucocytes (10⁹/L)	10,2 +/- 4,2 [9,5 ; 11,0]	9,9 +/- 4,2 [8,9 ; 10,9]	10,7 +/- 4,1 [9,5 ; 11,9]	0,303
Antibiothérapie pré-op	43 (36,78%)	24 (34,8%)	19 (39,6%)	0,596
Surinfection clinique	57 (48,7%)	34 (49,3%)	23 (47,9%)	0,885
Stade Rutherford				0,106
III	4 (3,4%)	3 (4,4%)	1 (2,1%)	
IV	6 (5,1%)	5 (7,3%)	1 (2,1%)	
V	52 (44,4%)	31 (44,9%)	21 (43,8%)	
VI	55 (47,0%)	30 (43,5%)	25 (52,1%)	
Durée d'hospitalisation (jours)	11,0 +/- 9,3 [9,3 ; 12,7]	9,3 +/- 8,6 [7,2 ; 11,3]	13,5 +/- 9,7 [10,6 ; 16,3]	0,016

n.e. : Non Evaluable ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

II. Données opératoires :

Les données opératoires sont détaillées dans le *tableau 2*.

La majorité (96, soit 82,1%) des procédures endovasculaires a été réalisée par ponction antérograde de l'artère fémorale commune homolatérale. A l'étage jambier, 64 membres (54,7%) ont été revascularisés par angioplastie trans-luminale simple. Une recanalisation était réalisée chez 37 patients (31,6%), et 15 patients (12,8%) ont nécessité une technique SAFARI avec ré entrée. Huit patients (6,8%) ont bénéficié d'un stenting à l'étage jambier dont 4 (3,4%) en raison d'une dissection post-angioplastie.

Afin d'améliorer le flux artériel d'amont, 64 membres (54,7%) ont bénéficié durant le même temps opératoire de gestes de revascularisation de l'étage fémoro-poplité en raison de l'existence de lésions associées à l'étage fémoro-poplité.

Enfin, 82 patients (70,1%) ont nécessité durant le même temps opératoire des gestes complémentaires à type de décapage, de drainage d'abcès ou d'amputation mineure en lien avec des troubles trophiques évolués.

Tableau 2. Caractéristiques opératoires.

	Population générale (n=117)	Absence de resténose (n=69)	Présence de resténose (n=48)	p=
Type d'anesthésie (AG vs AL et ALR)				0,926
Locale (AL)	41 (35,7%)	25 (36,8%)	16 (34,0%)	
Loco-régionale (ALR)	56 (48,7%)	33 (48,5%)	23 (48,9%)	
Générale (AG)	18 (15,7%)	10 (14,7%)	8 (17,0%)	
Ponction/Abord				0,191
Homolatéral(e)	96 (82,1%)	59 (85,5%)	37 (77,1%)	
Controlatérale(e)	14 (12,0%)	6 (8,7%)	8 (16,7%)	
Abord chirurgical	7 (6,0%)	4 (5,8%)	3 (6,3%)	
Présence d'une lésion d'amont	64 (55,2%)	32 (46,4%)	32 (68,1%)	0,021
Présence d'un lit d'aval	103 (92,8%)	63 (96,9%)	40 (86,7%)	0,044
Nombre d'artères jambières perméables (2 et 3 vs 1)				0,006
1	46 (39,7%)	21 (30,4%)	25 (53,2%)	
2	52 (44,8%)	32 (46,4%)	20 (42,6%)	
3	18 (15,5%)	16 (23,2%)	2 (4,3%)	
Angioplastie simple	64 (54,7%)	42 (60,9%)	22 (45,8%)	0,108
Pose de stent	8 (6,9%)	3 (4,4%)	5 (10,6%)	0,953
Recanalisation	37 (31,6%)	20 (29,0%)	17 (35,4%)	0,462
Safari	15 (12,8%)	6 (8,7%)	9 (18,8%)	0,110
Geste associé: amputation	44 (37,6%)	22 (31,9%)	22 (45,8%)	0,126
Geste associé: décapage	35 (30,2%)	22 (31,9%)	13 (27,7%)	0,627
Geste associé: drainage	3 (2,6%)	3 (4,4%)	0 (0,0%)	n.e.

L'étude comparative des sous-groupes « survenue d'une resténose » *versus* « absence de resténose » pour l'ensemble des données décrites retrouvait une hétérogénéité de distribution de 5 variables :

- la durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus importante (13,5 *versus* 9,3 jours ; p=0,016) au sein du sous-groupe « survenue d'une resténose » ;
- un traitement par statine était significativement plus souvent prescrit (92,8% *versus* 77,1% ; p=0,015) aux patients du groupe « absence de resténose » ;

- une lésion des axes artériels d'amont était significativement plus fréquente (68,1% *versus* 46,4% ; p=0,021) dans le groupe « survenue d'une resténose » ;
- de la même façon, les membres de ce groupe présentaient plus fréquemment un nombre restreint d'artères jambières perméables (moins de 2 artères perméables: 53,2% *versus* 30,4% ; p=0,006) ;
- ainsi qu'un lit artériel d'aval de mauvaise qualité, voire inexistant (86,7% *versus* 96,9% ; p=0,044).

Le critère d'intérêt de l'étude, le taux de CRP, n'était en moyenne pas significativement différent entre les 2 groupes : 22,3 mg/L [16,5 ; 28] dans le groupe « absence de resténose » *versus* 28,9 mg/L [21,3 ; 36,5] dans le groupe « survenue d'une resténose » (p=0,160).

III. Evaluation de la morbi-mortalité opératoire et de suivi :

Les données de morbi-mortalité et d'évolution au cours du suivi sont résumées dans le *tableau 3*.

La cicatrisation des troubles trophiques a pu être obtenue chez 66 (90,4%) des patients présentant un trouble trophique à l'inclusion. Parmi les patients présentant une resténose post-angioplastie, 23 (82,1%) ont cicatrisé. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes.

Dix neuf (16,2%) gestes d'amputations majeures ont été réalisés au cours du suivi. Ces interventions survenaient de façon significativement plus fréquente (p=0,002) dans le groupe de patients présentant une resténose post-angioplastie jambière (14 (73,7%) contre 5 (26,3%) dans le groupe sans resténose).

Au cours du suivi, 29 patients (24,8%) sont décédés dont 3 (10,7%) dans les 30 jours suivant la procédure. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes.

Les complications de tous types étaient au nombre de 14 (12,0%). Aucune complication n'a nécessité de reprise chirurgicale. Parmi celles-ci, 11 (78,6%) étaient considérées comme majeures et correspondaient à la survenue de syndromes coronariens aigus, de décompensations cardiaques, rénales ou respiratoires nécessitant le transfert du patient dans un service de soins intensifs pour prise en charge adaptée. Un patient a présenté un choc anaphylactique à l'instauration du traitement antibiotique nécessitant son hospitalisation en service de réanimation.

Tableau 3. Morbi-mortalité et évolution au cours du suivi.

	Population générale (n=117)	Absence de resténose (n=69)	Présence de resténose (n=48)	p=
Mortalité globale	29 (24,8%)	21 (30,4%)	8 (16,7%)	0,089
dont mortalité précoce à 30 jours	3 (10,7%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	n.e.
Complications post-op	14 (12,0%)	7 (10,1%)	7 (14,6%)	0,467
dont majeures	11 (78,6%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	n.e.
Amputations majeures	19 (16,2%)	5 (7,25%)	14 (29,2%)	0,002
Cicatrisation à 1 an	66 (90,4%)	43 (95,6%)	23 (82,1%)	0,099

IV. Données de survie.

Pour l'ensemble de la population, le suivi médian était évalué à 12,6 mois, IC à 95% [12,1 ; 13,1]. La médiane de survie pour l'évènement « resténose post-angioplastie » était de 14,4 mois, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% à 9,7 mois, la borne supérieure n'étant pas atteinte.

Au cours du suivi de 1 an, 68 observations ne présentant pas l'évènement (58,9%) ont été censurées.

V. Facteurs pronostiques de resténose post-angioplastie.

Les analyses univariées de première intention sont résumées dans les *tableaux 4 et 5*. La recherche de facteurs prédictifs en analyses univariées retrouvait significatifs :

- 3 facteurs aggravants: une durée d'hospitalisation importante (risque relatif (RR) 1,05 par jour, Intervalle de Confiance (IC) à 95% [1,02 ; 1,08], $p=0,001$) ; la présence d'une pathologie inflammatoire (RR 3,84, IC à 95% [1,43 ; 10,35], $p=0,008$) et la présence d'une lésion d'amont (RR 2,03, IC à 95% [1,10 ; 3,75], $p=0,025$) ;
- Et 2 facteurs protecteurs : un nombre important (supérieur ou égal à 2) d'artères jambières perméables (RR 0,53, IC à 95% [0,30 ; 0,95], $p=0,032$), et la prise d'un traitement par statine (RR 0,40, IC à 95% [0,21 ; 0,80], $p=0,009$).

Le facteur d'intérêt de l'étude, un taux élevé de CRP sanguine, n'était pas retrouvé comme significatif en analyse univariée de variable continue (risque relatif 1,01 par mg/L, IC à 95% [1,00 ; 1,02], $p=0,067$).

Tableau 4. Analyses univariées, données démographiques.

	RR	IC à 95%	p=
Sexe	1,08	[0,61 ; 1,92]	0,789
Âge (années)	1,01	[0,98 ; 1,03]	0,619
Diabète	0,81	[0,45 ; 1,49]	0,503
HTA	0,98	[0,52 ; 1,85]	0,941
Tabagisme actif	0,90	[0,43 ; 1,86]	0,772
Dyslipidémie	0,80	[0,45 ; 1,41]	0,436
Antécédents cardiovasculaires	0,99	[0,52 ; 1,88]	0,981
Stade d'insuffisance rénale (4-5 vs 0 à 3)	1,70	[0,87 ; 3,35]	0,124
Albumine (mg/L)	0,99	[0,94 ; 1,05]	0,792
Dénutrition	1,39	[0,73 ; 2,63]	0,318
Pathologie hépatique	2,62	[0,81 ; 8,46]	0,107
Néoplasie	2,49	[0,97 ; 6,38]	0,057
Pathologie inflammatoire	3,84	[1,43 ; 1,35]	0,008
ASA (4 vs 2-3)	1,78	[0,98 ; 3,22]	0,058
AAP	n.e.	n.e.	n.e.
Statines	0,40	[0,21 ; 0,80]	0,009
IEC	0,59	[0,33 ; 1,07]	0,084
CRP (mg/L)	1,01	[1,00 ; 1,02]	0,067
Leucocytes (10 ⁹ /L)	1,06	[0,99 ; 1,13]	0,068
Antibiothérapie pré-op	1,06	[0,59 ; 1,89]	0,846
Surinfection clinique	0,85	[0,48 ; 1,50]	0,580
Stade Rutherford (V-VI vs III-IV)	2,39	[0,58 ; 9,85]	0,229
Durée d'hospitalisation (jours)	1,05	[1,02 ; 1,08]	0,001

Tableau 5. Analyses univariées, données opératoires.

	RR	IC à 95%	p=
Type d'anesthésie (3 vs 1-2)	1,33	[0,62 ; 2,85]	0,468
Ponction/Abord	1,39	[0,65 ; 2,97]	0,402
Présence d'une lésion d'amont	2,03	[1,10 ; 3,75]	0,025
Présence d'un lit d'aval	0,44	[0,18 ; 1,08]	0,073
Nombre d'artères jambières perméables (2-3 vs 1)	0,53	[0,30 ; 0,95]	0,032
ATL	0,68	[0,39 ; 1,20]	0,185
Pose de stent	1,64	[0,65 ; 4,16]	0,297
Recanalisation	1,08	[0,59 ; 1,95]	0,811
Safari	2,03	[0,98 ; 4,20]	0,057
Geste associé: amputation	1,46	[0,82 ; 2,57]	0,196
Geste associé: décapage	0,84	[0,44 ; 1,59]	0,587
Geste associé: drainage	n.e.	n.e.	n.e.

VI. Recherche d'un seuil discriminant (CRP).

Les 4 indicateurs statistiques de qualité pour la détermination du seuil critique de CRP ont permis d'identifier plusieurs seuils potentiellement contributifs, tout en étant nettement en faveur de l'établissement d'un seuil à 40mg/L de CRP (en faveur : logarithme du rapport de vraisemblance, critère SBC et c de Harrell). Les autres valeurs retenues étaient 35mg/L et 5mg/L de CRP (en faveur : Rho^2 de Kent et O'Quigley).

En analyses comparatives univariées, le seuil de 5mg/L de CRP était rapidement éliminé en raison d'une discrimination insuffisante de la population (90% de patients à risque).

Le seuil de 40mg/L était retenu sur la base des différents indicateurs statistiques de qualité ainsi que sur son rapport de risque (2,6) et sur sa significativité ($p=0,002$).

VII. Analyses multivariées.

Le modèle de Cox multivarié final est présenté dans le *tableau 6*, la courbe de survie indexée sur le seuil de CRP de 40mg/L, avec ajustement multivarié est reproduite en *figure 1*.

La recherche de facteurs prédictifs parmi toutes les variables décrites, en introduisant simultanément dans le modèle les plus performants des seuils obtenus, et par les différents types de sélection, retenait comme fortement significative une association de 4 facteurs de risque, dont 3 de mauvais pronostic :

- un taux de CRP > 40mg/L (RR 2,61, IC à 95% [1,44 ; 4,74] ; $p=0,002$) ;
- un stade de maladie rénale chronique supérieur ou égal à 4 (RR 2,08, IC à 95% [1,01 ; 4,28] ; $p=0,048$) ;

- une revascularisation par technique SAFARI (RR 2,13, IC à 95% [1,01 ; 4,45] ; p=0,046) ;

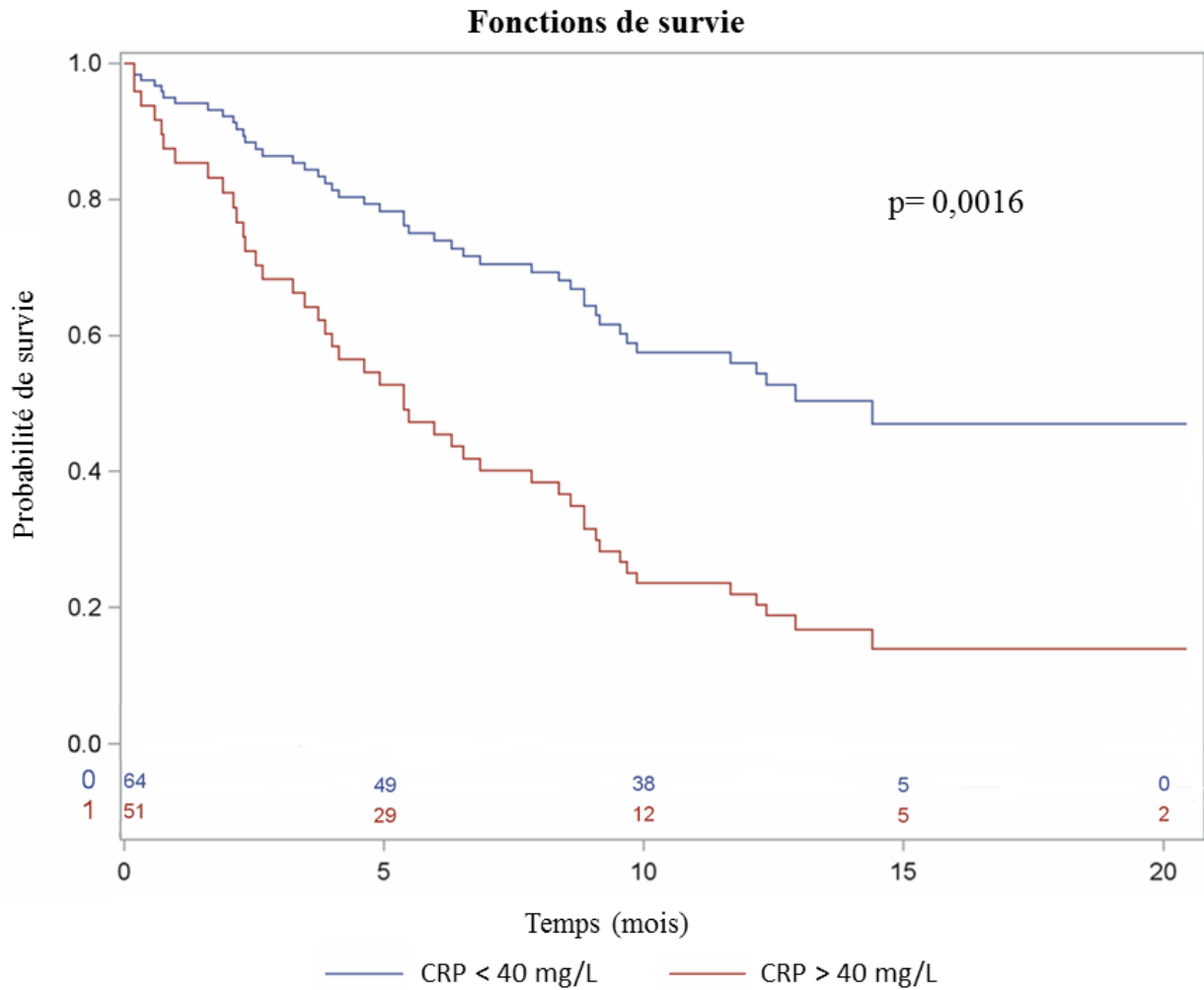
Et un de bon pronostic :

- un nombre élevé d'artères jambières perméables en fin d'intervention (effet significatif à partir de 2 artères de jambes perméables) (RR 0,52, IC à 95% [0,32 ; 0,84] ; p=0,008).

Tableau 6. Modèle de Cox multivarié final.

	RR	95% CI	p=
CRP > 40mg/L	2,61	[1,44 ; 4,74]	0,002
Stade d'insuffisance rénale (4-5 vs 0 à 3)	2,08	[1,01 ; 4,28]	0,048
SAFARI	2,13	[1,01 ; 4,45]	0,046
Nombre d'artères jambières perméables (2 et 3 vs 1)	0,46	[0,25 ; 0,85]	0,013

Figure 1. Représentation des fonctions de survie des groupes « < 40mg/L de CRP » et « > 40mg/L de CRP » (évènement resténose), après ajustement sur les différents facteurs significatifs en analyse multivariée, avec les nombres de sujets à risque pour chaque échéance.



DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence de l'état pré-opératoire, notamment inflammatoire, des patients nécessitant une intervention endovasculaire à l'étage jambier, sur la survenue d'une resténose de l'artère traitée.

A notre connaissance, peu d'études se sont attachées à évaluer le rôle de l'inflammation sur la survenue d'une resténose après angioplastie jambière, et aucune dans l'optique de calculer un seuil applicable en pratique clinique courante. Les résultats opératoires présentés ici sont comparables à ceux de la littérature, avec un taux de resténose à 1 an de 41,1%, et un taux d'amputations majeures de 16,2%. De la même façon, les taux de complications de tous types (12,0%) et les mortalités péri-opératoires (2,6%) et à un an (24,8%) correspondent aux données des séries publiées (8–10).

Notre étude a permis l'identification de plusieurs facteurs pronostiques de resténose post-angioplastie artérielle jambière.

En analyse multivariée, et en accord avec les publications précédentes (16,17), un facteur protecteur évocateur d'une bonne hémodynamique - un nombre plus important d'artères perméables à l'étage jambier (à partir de 2 artères) - était mis en évidence (RR 0,52, IC à 95% [0,32 ; 0,84] ; $p=0,008$). Ce facteur classique dans les travaux axés sur la resténose post-angioplastie jambière ne s'accompagnait pas dans notre cohorte de son pendant en aval de l'étage jambier, comme c'est le cas dans les publications antérieures. Il est toutefois intéressant de signaler que, dans notre travail final en analyses multivariées, la présence d'un lit d'aval de qualité (artère pédieuse, arches plantaires perméables), apparaissait comme facteur de bon pronostic juste au-dessus du seuil de significativité (données non présentées ici : RR 0,48, IC à 95% [0,18 ; 1,23] $p=0,07$). La proportion élevée de patients présentant un

lit d'aval perméable dans les 2 groupes (63, soit 96,9% vs 40, soit 86,7%) peut expliquer les limites de l'analyse statistique.

A l'inverse, l'impact péjoratif d'une maladie rénale chronique évoluée (RR 2,08, IC à 95% [1,01 ; 4,28] ; $p=0,048$) et la réalisation de procédures plus complexes de revascularisation (type SAFARI) (RR 2,13 IC à 95% [1,01 ; 4,45] ; $p=0,046$) apparaissaient significativement associés à la survenue d'une resténose post-angioplastie jambière. Ces résultats concordent avec les données de la littérature publiées précédemment (18), ainsi qu'avec les connaissances physiopathologiques actuelles : une artériopathie distale est ainsi plus fréquemment observée chez les sujets insuffisants rénaux et s'aggrave avec l'évolution de la maladie rénale. En effet, les artères sont d'une part le siège d'une médiacalcosse majeure notamment due au déséquilibre du métabolisme phospho-calcique liée à la pathologie, mais la dépendance à un système d'épuration extra rénale aggrave également de façon indépendante la progression durant la maladie rénale des lésions d'athérosclérose via les modifications hémodynamiques intra vasculaires conséquentes au cours des séances d'épuration. C'est dans ce contexte que l'ischémie critique apparaît classiquement comme grevée d'une forte morbi-mortalité chez les patients insuffisants rénaux.

Chez les patients fragiles en ischémie critique, la recherche d'une alternative endovasculaire pour le sauvetage de membre a conduit à développer des techniques de revascularisation complexes tel que la procédure dite « SAFARI » (19). Cette procédure de recanalisation avec double abord antéro et rétrograde s'effectue en général en cas de lésions artérielles sévères, étendues et calcifiées. La gravité de ces atteintes justifiant des procédures de revascularisation complexes peut expliquer

les moins bons résultats en terme de perméabilité à long terme comparativement aux prises en charge de lésions moins sévères par angioplastie simple.

Concernant le rôle joué par l'inflammation dans la resténose post-angioplastie jambière, il est intéressant de signaler que l'équipe de Saqib *et al* (20), sans mesure biologique objective de l'inflammation, était parvenue à établir un lien entre la présence de troubles trophiques sévères ou surinfectés et la survenue d'une resténose. Dans notre cas, aucune variable « clinique » d'évaluation de l'état inflammatoire ne s'est révélée significative, mais un seuil biologique de CRP à 40 mg/L était retrouvé comme pertinent (RR 2,61, IC à 95% [1,44 ; 4,74] ; p=0,002).

L'analyse préliminaire en univarié des taux de CRP pré-opératoire a démontré qu'un seuil de CRP à 5mg/L, « norme » en pathologie courante, pour le diagnostic d'états inflammatoires de toutes causes était associé à un risque global de survenue de resténose accru (données non présentées), sans toutefois permettre une prédiction suffisamment fine, applicable en pratique clinique. Ceci conforte l'idée du rôle crucial joué par l'inflammation dans le mécanisme de resténose post-angioplastie. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Schillinger *et al* de 2003 (13), qui mettait en évidence un OR à 3,7 comme risque de resténose pour de faibles taux de CRP (2,3 à 9,2 mg/L). La méthodologie suivie par Schillinger *et al* diffère toutefois sensiblement de celle de notre étude : utilisation de la régression logistique et non de fonctions de survie et modèles de Cox, et suivi limité à 6 mois alors que la resténose peut survenir au cours de la première année post-opératoire. Les caractéristiques démographiques des populations étudiées sont également différentes, notre cohorte présentant nettement plus de patients à des stades avancés d'ischémie critique (Rutherford 4 à 6), une proportion plus élevée de diabétiques et des patients en moyenne plus « inflammatoires » avec un taux moyen de CRP évalué à 25,0 +/- 24,8

[20,4 ; 29,5] contre 8mg/L dans l'étude de Schillinger *et al* (13). Le travail particulièrement intéressant d'Iida *et al* (21) mettait également en évidence le rôle péjoratif d'une inflammation même minimale sur la mauvaise évolution clinique et la survenue d'amputation majeure après revascularisation endovasculaire jambière chez les patients au stade d'ischémie critique.

Une inflammation plus importante, à travers notre seuil établi à 40mg/L, se rapproche davantage des conclusions du travail de Lin *et al* de 2010 (22). Les auteurs établissaient un seuil à 50mg/L comme facteur pronostique de mauvaise évolution clinique (événement amputation) chez une cohorte de 85 patients diabétiques avec trouble trophique surinfecté (OR 7,3). Là encore, la comparaison s'avère difficile en raison des différences méthodologiques, mais la population décrite semble plus proche de notre cohorte (population de patients diabétiques avec un taux de CRP compris entre 40 et 90mg/L).

Au terme de notre étude, il apparaît que la répartition en 2 groupes sous et au-dessus du seuil de 40mg/L de CRP en pré-opératoire permet d'individualiser une catégorie de patients (40,9% de notre cohorte) à risque de resténose rapide (médiane de survie 8,8 mois [5,9 ; 9,9]) parmi notre population. Ce seuil pertinent en pratique clinique souligne l'intérêt de suivre de manière plus rapprochée ces patients à risque élevé afin de dépister et de traiter précocement la resténose.

L'utilisation de ballons coatés peut se discuter dans cette population à risque de resténose rapide. En effet, l'hyperplasie myo intimale responsable de la resténose est la cible directe de ces dispositifs médicaux. Ceux-ci visent, par leur application locale sur la paroi artérielle, à diminuer la prolifération des cellules myofibroblastiques par les capacités immunosuppressives et antiprolifératives, sans effet secondaire systémique, des thérapeutiques qui les couvrent. L'essai DEBATE

BTK (23) qui comparait les résultats en termes de resténose et de nécessité de nouvelle intervention de revascularisation des lésions jambières chez des patients diabétiques en ischémie critique traités soit par angioplastie seule soit par angioplastie avec ballon coaté (Paclitaxel®) a prouvé que l'utilisation des ballons actifs réduisait significativement le taux de resténose ou de réintervention à 1 an chez ces patients. Néanmoins, ces résultats encourageants sont tempérés par ceux de l'étude multicentrique randomisée IN.PACT DEEP (24), de méthodologie sensiblement proche, qui mettaient d'une part en évidence la non infériorité des ballons coatés en terme de survenue de resténose mais d'autre part une augmentation significative du taux d'amputation. La variabilité inter-opérateurs était particulièrement mise en avant pour expliquer ces résultats inattendus.

Enfin, comme nous l'avons constaté sur notre population, la resténose post-angioplastie jambière au cours du suivi ne s'accompagne pas systématiquement de la persistance des troubles trophiques. Une large proportion de nos patients (23, soit 82,1% des patients présentant un trouble trophique initial et ayant vu apparaître une resténose au cours du suivi) a pu obtenir une cicatrisation satisfaisante des lésions avant la survenue de la resténose. En effet, pour l'ischémie critique, la perméabilité temporaire des artères jambières traitées s'inscrit dans le cadre du sauvetage de membre permettant, en général, de passer un cap critique et d'éviter l'amputation. Le succès thérapeutique de la prise en charge de ces patients en ischémie critique repose donc sur la rémission des symptômes, la cicatrisation d'un trouble trophique et l'absence d'amputation majeure. Déterminer au préalable à l'aide de facteurs prédictifs accessibles les patients qui sont plus à risque d'évolution péjorative est donc capital chez cette population artéritique fragile.

Plusieurs limites à cette étude justifient la poursuite des investigations afin de corroborer les résultats présentés ici. Son caractère rétrospectif tout d'abord, avec les biais inhérents à ce mode de recueil. D'autre part, le nombre de sujets et d'évènements inclus, faibles d'un point de vue statistique, et le caractère monocentrique de cette étude peuvent avoir introduit un biais de recrutement en raison d'une épidémiologie propre à la région et à notre centre.

Cependant la mise en évidence par ce travail de critères cliniques ou biologiques simples et accessibles en pratique courante reste cruciale pour l'adaptation du suivi post-opératoire.

CONCLUSION

La présence d'une inflammation systémique conséquente en pré-opératoire chez les patients bénéficiant d'une revascularisation endovasculaire à l'étage jambier impose la mise en place d'un suivi adapté et rapproché afin de ne pas retarder une prise en charge précoce dès l'apparition de signes de resténose post-angioplastie. Un seuil à 40mg/L de CRP sérique, associé à un faible nombre d'artères jambières perméables, à une maladie rénale chronique évoluée et à des procédures de revascularisation complexes tel que la technique « SAFARI » sont des critères à même d'identifier correctement ces patients à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013 Oct 25;382(9901):1329–40.
2. Fitridge R, Thompson M. *Mechanisms of Vascular Disease*. University of Adelaide Press; 2011. 589 p.
3. Cronenwett JL, Johnston KW. *Rutherford's Vascular Surgery*. Elsevier Health Sciences; 2014. 5995 p.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1–75.
5. Diehm N, Baumgartner I, Jaff M, Do D-D, Minar E, Schmidli J, et al. A call for uniform reporting standards in studies assessing endovascular treatment for chronic ischaemia of lower limb arteries. *Eur Heart J*. 2007 Apr 1;28(7):798–805.
6. Diehm N, Pattynama PM, Jaff MR, Cremonesi A, Becker GJ, Hopkins LN, et al. Clinical Endpoints in Peripheral Endovascular Revascularization Trials: a Case for Standardized Definitions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Oct;36(4):409–19.

7. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CAB. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg.* 2006 Mar;43(3):498–503.
8. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AES, Pereira CAB, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008 May;47(5):975–81.
9. Balzer JO, Khan V, Thalhammer A, Vogl TJ, Lehnert T. Below the knee PTA in critical limb ischemia results after 12 months: single center experience. *Eur J Radiol.* 2010 Jul;75(1):37–42.
10. Singh GD, Armstrong EJ, Yeo K-K, Singh S, Westin GG, Pevec WC, et al. Endovascular recanalization of infrapopliteal occlusions in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014 May;59(5):1300–7.
11. Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(1):73–8.
12. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012 Oct 4;367(14):1310–20.
13. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Rumpold H, Ahmadi R, et al. Endovascular Revascularization Below the Knee: 6-month Results and Predictive Value of C-reactive Protein Level. *Radiology.* 2003 May 1;227(2):419–25.

14. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):813–9.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720–32.
16. Fernandez N, McEnaney R, Marone LK, Rhee RY, Leers S, Makaroun M, et al. Predictors of failure and success of tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010 Oct;52(4):834–42.
17. Sadek M, Ellozy SH, Turnbull IC, Lookstein RA, Marin ML, Faries PL. Improved outcomes are associated with multilevel endovascular intervention involving the tibial vessels compared with isolated tibial intervention. *J Vasc Surg*. 2009 Mar;49(3):638–44.
18. Yamamoto S, Hosaka A, Okamoto H, Shigematsu K, Miyata T, Watanabe T. Efficacy of revascularization for critical limb ischemia in patients with end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014 Sep;48(3):316–24.
19. Spinosa DJ, Leung DA, Harthun NL, Cage DL, Fritz Angle J, Hagspiel KD, et al. Simultaneous antegrade and retrograde access for subintimal recanalization of peripheral arterial occlusion. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2003 Nov;14(11):1449–54.

20. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, Marone L, Leers S, Makaroun MS, et al. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013 Mar;57(3):692–9.
21. Iida O, Soga Y, Hirano K, Kawasaki D, Suzuki K, Miyashita Y, et al. Midterm outcomes and risk stratification after endovascular therapy for patients with critical limb ischaemia due to isolated below-the-knee lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2012 Mar;43(3):313–21.
22. Lin C-W, Hsu L-A, Chen C-C, Yeh J-T, Sun J-H, Lin C-H, et al. C-reactive protein as an outcome predictor for percutaneous transluminal angioplasty in diabetic patients with peripheral arterial disease and infected foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Nov;90(2):167–72.
23. Liistro F, Porto I, Angioli P, Grotti S, Ricci L, Ducci K, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6):615–21.
24. Zeller T, Baumgartner I, Scheinert D, Brodmann M, Bosiers M, Micari A, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 14;64(15):1568–76.

ANNEXES

Annexe I. Classification de Rutherford.

LERICHE ET FONTAINE		RUTHERFORD	
stade	clinique	stade	clinique
I	asymptomatique	0	asymptomatique
IIa	claudication modérée	1	claudication légère
IIb	claudication sévère	2	claudication modérée
		3	claudication sévère
III	douleurs de décubitus	4	douleurs de décubitus
IV	troubles trophiques	5	troubles trophiques mineurs
		6	troubles trophiques majeurs

Annexe II. Classification de l'insuffisance rénale chronique.

STADE	DEFINITION	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté	> ou = 90
2	maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué	entre 60 et 90
3	insuffisance rénale chronique modérée	stade 3A: entre 45 et 59
		stade 3B: entre 30 et 44
4	Insuffisance rénale chronique sévère	entre 15 et 29
5	Insuffisance rénale chronique terminale	< 15

*: avec marqueurs d'atteinte rénale: albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalie morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3mois (deux ou trois examens consécutifs).

Annexe III. Stades ASA de l'American Society of Anesthesiology.

CLASSIFICATION	DESCRIPTION
ASA 1	bon état général
ASA 2	1 comorbidité associée peu sévère traitée, bien compensée (exemple: HTA)
ASA 3	1 atteinte sévère d'un système, limitant l'activité (exemple: BPCO sévère)
ASA 4	1 affection invalidante, mettant en jeu le pronostic vital du patient (exemple: Insuffisance cardiaque décompensée)
ASA 5	patient moribond, avec survie inférieure à 24h avec ou sans intervention
ASA 6	état de mort cérébrale, donneur d'organe

AUTEUR : Nom : WATTEZ

Prénom : Hélène

Date de Soutenance : 08 janvier 2015

Titre de la Thèse : RÔLE PRÉDICTIF DU TAUX DE C-REACTIVE PROTEIN (CRP) PRÉ-OPÉRATOIRE DANS LA RESTÉNOSE POST-ANGIOPLASTIE JAMBIÈRE.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES Chirurgie Générale, DESC Chirurgie Vasculaire.

Mots-clés : CRP, resténose, facteurs prédictifs, artériopathie oblitérante, jambier, angioplastie.

OBJECTIF : Selon les recommandations actuelles, les patients artéritiques peuvent bénéficier, pour les lésions de l'étage jambier, d'une revascularisation par voie endovasculaire. Le taux de resténose de ces procédures est évalué entre 30 et 50% à un an. Ce travail a pour but d'identifier les facteurs prédictifs de la resténose post-revascularisation endovasculaire jambière, notamment l'impact de l'état inflammatoire pré-opératoire, objectivé par un dosage de la C-Reactive Protein (CRP).

MATERIELS ET METHODES : Tous les patients ayant bénéficié d'une revascularisation endovasculaire de l'étage jambier du 1^{er} janvier 2012 au 31 mai 2013 dans le service de C.A.O - A. de l'Hôpital Huriez ont été inclus et suivis pendant 1 an après l'intervention pour évaluer la survenue de resténose par échographie doppler artérielle, la cicatrisation des troubles trophiques et le taux d'amputation. Les variables cliniques et biologiques pré- et post-opératoires ont été analysées en modèles de Cox uni puis multivariés pour rechercher les facteurs pronostiques et déterminer un seuil de CRP prédictif de resténose.

RESULTATS : 117 membres ont été revascularisés durant la période d'inclusion. Au cours du suivi, 48 resténoses artérielles (41,02%) ont été observées. En analyse multivariée, un taux pré-opératoire de CRP > 40 mg/L correspondait à un risque relatif (RR) de 2,61 (Intervalle de confiance (IC) à 95% [1,44 ; 4,74] ; p=0,002). Trois autres facteurs pronostiques étaient identifiés : l'existence d'une maladie rénale chronique évoluée (stades 4 ou 5) (RR 2,08, IC à 95% [1,01 ; 4,28] ; p=0,048) et la réalisation de procédures de revascularisation par SAFARI (RR 2,13, IC à 95% [1,01 ; 4,45] ; p=0,046) apparaissaient comme facteurs prédictifs de resténose. A contrario, la présence d'au moins 2 artères de jambes perméables en fin d'intervention jouait un rôle nettement protecteur (RR 0,52, IC à 95% [0,32 ; 0,84] ; p=0,008).

CONCLUSION : La connaissance d'un état inflammatoire systémique important (CRP > 40mg/L) avant un geste de revascularisation endovasculaire à l'étage jambier, de la présence d'une maladie rénale chronique sévère et de l'utilisation de techniques de revascularisation complexes permettent d'identifier les patients à risque de resténose nécessitant un suivi adapté et rapproché.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre CHAMBON

Assesseurs : Professeur Pierre FONTAINE

Professeur Stéphane HAULON

Professeur Marc LAMBERT

Docteur David MASSOUILLE (Directeur de thèse)