



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le spectre clinique de la maladie de BUERGER a-t-il évolué au cours des quarante dernières années?

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 2017 à 18h

au Pôle Formation

par **Simon Soudet**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Yves Hatron, PU-PH

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie Antoinette Sevestre, PU-PH

Monsieur le Professeur Eric Hachulla, PU-PH

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Marc Lambert, PU-PH

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Du fait du travail collaboratif avec Mr LE JONCOUR Alexandre du service de Médecine interne de la Pitié Salpêtrière qui réalise sa thèse en particulier au sujet des facteurs pronostics de la maladie, certaines données ne seront pas développées pour éviter toute suspicion de plagiat.

LISTE DES ABREVIATIONS

EDAMI : Echographie doppler artérielle des membres inférieurs

EDVMI : Echographie doppler veineuse des membres inférieurs

PA: Paquet-année

PR : Phénomène de RAYNAUD

TAO : Thromboangéite Oblitérante

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

TVS : Thrombose Veineuse Superficielle

Table des matières

<u>1. RESUME</u>	9
<u>2. INTRODUCTION</u>	11
<u>2.1 Historique</u>	11
<u>2.2 Pathogénie et facteurs de risque</u>	11
<u>2.3 Données épidémiologiques</u>	13
<u>2.4 Caractéristiques cliniques et critères diagnostiques</u>	15
<u>2.4.1 Description clinique</u>	15
<u>2.4.2 Critères diagnostiques</u>	16
<u>2.5 Explorations diagnostiques</u>	17
<u>2.5.1 Explorations biologiques</u>	17
<u>2.5.2 Imagerie</u>	18
<u>2.6 Evolution et traitement</u>	19
<u>2.6.1 Evolution</u>	19
<u>2.6.2 Traitement médical</u>	20
<u>2.6.3 Prise en charge chirurgicale</u>	21
<u>3. OBJECTIFS</u>	23
<u>4. MATERIEL ET METHODES</u>	24
<u>4.1 Population d'étude</u>	24
<u>4.2 Recueil du spectre clinique</u>	25
<u>4.3 Recueil de données paracliniques</u>	26
<u>4.4 Analyse statistique</u>	27
<u>5. RESULTATS</u>	28
<u>5.1 Description de la population globale</u>	28

<u>5.1.1 Description clinique</u>	28
<u>5.1.2 Explorations ultrasonographiques initiales</u>	30
<u>5.1.3 Autres données paracliniques</u>	33
<u>5.1.4 Evolution clinique</u>	33
<u>5.2 Comparaison selon la date de diagnostic</u>	36
<u>5.2.1 Comparaison clinique</u>	36
<u>5.2.2 Comparaison de l'évolution selon la date du diagnostic</u>	39
<u>6. DISCUSSION</u>	40
<u>6.1 Synthèse des résultats</u>	40
<u>6.2 Données démographiques : comparaison internationale</u>	40
<u>6.3 Atteinte clinique au diagnostic</u>	41
<u>6.4 Examens complémentaires au diagnostic</u>	44
<u>6.4.1 Examens biologiques</u>	44
<u>6.4.2 Explorations ultrasonores</u>	45
<u>6.4.3 Autres explorations morphologiques</u>	46
<u>6.5 Evolution clinique au cours du suivi</u>	47
<u>6.6 Comparaison démographique</u>	47
<u>6.7 Comparaison clinique</u>	49
<u>6.8 Limites de l'étude</u>	50
<u>6.9 Implications cliniques</u>	51
<u>7. CONCLUSION</u>	52
<u>8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	53
<u>9. ANNEXES</u>	61
<u>9.1 Critères diagnostics</u>	61

<u>9.1.1 Critères de Shionoya</u>	61
<u>9.1.2 Critères de Papas</u>	61
<u>9.1.3 Critères du ministère de la santé japonais</u>	62
<u>9.2 Examens biologiques proposés selon Mills JL</u>	64
<u>9.3 Article soumis</u>	65

1. RESUME

Contexte : La maladie de BUERGER ou thromboangéite oblitérante (TAO) est une maladie vasculaire rare atteignant les artères de petit et moyen calibre atteignant classiquement des hommes jeunes fumeurs. A la fin du 20ème siècle, plusieurs études ont montré que le spectre clinique se modifiait avec un ratio hommes/femmes moins élevé, un âge de début des symptômes plus tardif ainsi qu'une atteinte plus fréquente aux membres supérieurs. En France, à la fin du 20ème siècle et au début du 21ème la consommation de tabac a diminué à la faveur de politiques de santé publique volontaristes.

Méthode: Nous avons recueilli de façon rétrospective les données démographiques, cliniques et paracliniques des patients suivis pour une maladie de BUERGER dans 3 services de Médecine interne français entre janvier 1967 et janvier 2016. Une comparaison des spectres cliniques a été réalisée entre les patients diagnostiqués avant et après 2002. Le test t de Student était utilisé pour comparer les moyennes et le chi-2 pour les variables qualitatives.

Résultats: 141 hommes (77,9%) et 41 femmes (22,5) ont été inclus. Le sexe ratio était à 3,4. Au diagnostic, l'âge moyen était de 37,7 +/- 13 ans. 16 patients présentaient une thrombose veineuse profonde (8,8%) et 39 (21,4%) une thrombose veineuse superficielle. Après 2002, la moyenne d'âge était plus élevée (33,2 +/- 22,3 vs 38,6 +/- 13,7 p=0,007). Les patients avec un diagnostic après 2002 présentaient plus souvent une atteinte isolée aux membres supérieurs (34,3% vs 7,8% p = 0,001) et ceux au diagnostic avant 2002 une atteinte isolée plus fréquente aux membres inférieurs (55,7 % vs 74,5 % p< 0,001).

Conclusion : Nous constatons que le spectre clinique a évolué en France comme dans les autres pays de même niveau de développement. Le moteur de ce changement pourrait être la modification des habitudes de consommation de tabac, suite aux interventions de santé publique pour réduire sa consommation. Ce

constat permet de mieux identifier et cibler les patients aujourd'hui. Cependant nous ne constatons pas au cours de ces dernières années une modification significative du pronostic.

2. INTRODUCTION

2.1 Historique

La maladie de BUERGER ou Thromboangéite oblitérante a été formellement décrite pour la première fois en 1908 par Léo BUERGER à partir d'une série autopsique (1). Le premier cas clinique décrivant une atteinte ce type avait été publié en 1879 par Félix VON WINIWARTER (2, 3). C'est une maladie inflammatoire, segmentaire, des vaisseaux de petit et moyen calibre, atteignant les artères et les veines des extrémités (4). Les patients sont décrits classiquement comme étant des hommes jeunes pouvant présenter une claudication, une ischémie d'orteil ou digitale, des manifestations veineuses de type thrombose veineuse profonde (TVP) ou thrombose veineuse superficielle (TVS) et un Phénomène de RAYNAUD (PR) (5, 6). Son évolution est marquée par des poussées de la maladie et peut mener à des amputations de membres. Plus rarement, des atteintes viscérales (artères digestives, système nerveux central) ont été décrites (7).

2.2 Pathogénie et facteurs de risque

Sur le plan anatomo-clinique la TAO se distingue de l'athérosclérose classique par un thrombus intraluminal constitué de cellules inflammatoires, (polynucléaires neutrophiles, macrophages) épargnant la paroi et, en particulier, la limitante élastique interne (8).

La pathogénie de la TAO reste en grande partie méconnue. Son évolution a été décrite en trois phases successives (8, 9):

- Une phase aiguë ou un thrombus inflammatoire se développe dans la lumière artérielle ou veineuse. On note à ce moment la présence de polynucléaires neutrophiles, de micro abcès et parfois de cellules géantes mononucléées mais l'absence de nécrose fibrinoïde.

- Une phase intermédiaire est caractérisée par l'organisation du thrombus intra-luminal avec présence de cellules inflammatoires.
- Une phase tardive où est retrouvé un thrombus intra-luminal sans cellules inflammatoires, peu différent de stigmates d'athérosclérose.

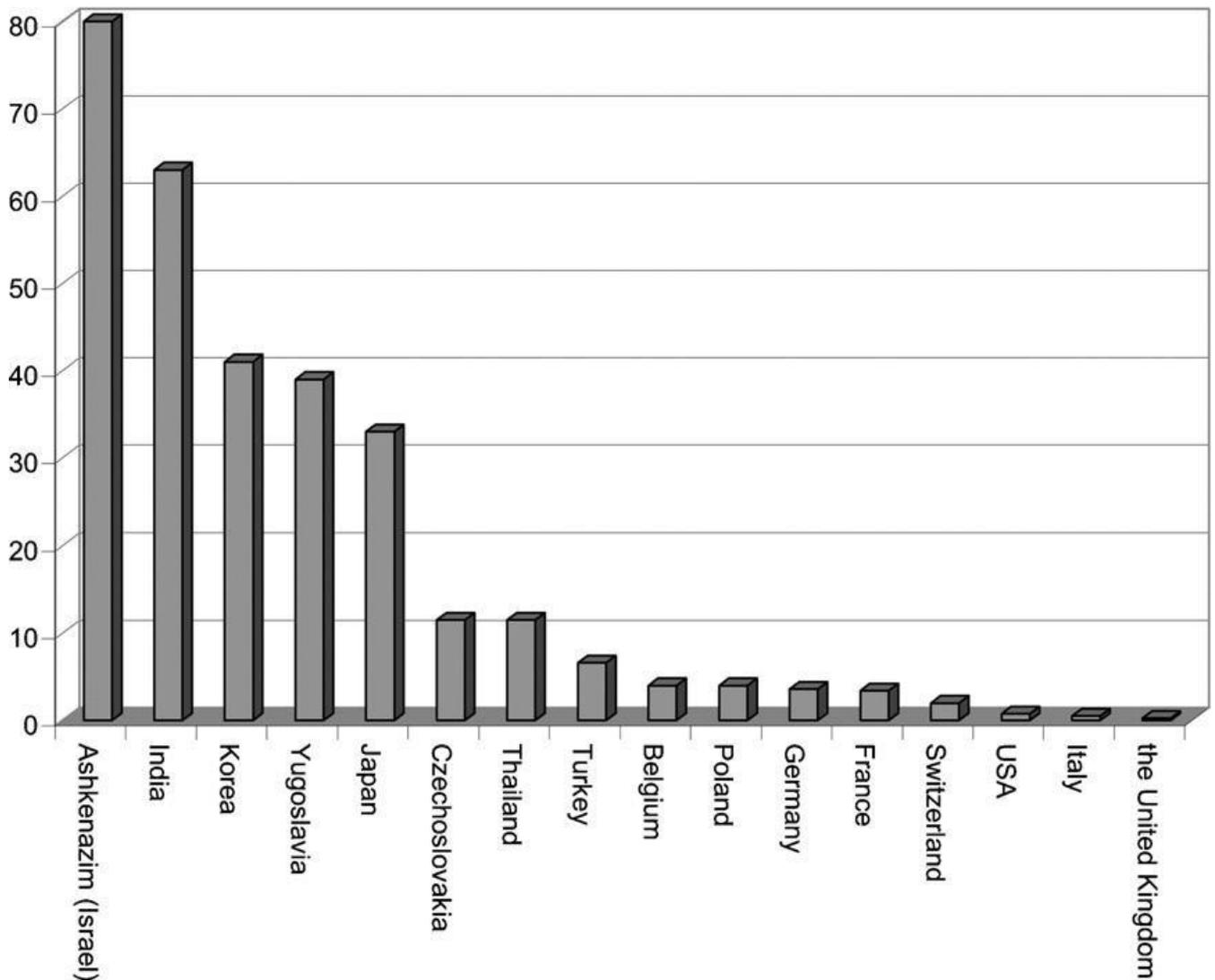
La consommation de tabac semble être essentielle dans le déclenchement et la progression de la maladie (10, 11). Le tabagisme actif est un des principaux critères diagnostiques et la plupart des patients présentent un tabagisme important, bien que pouvant être récent. La TAO a aussi été décrite chez les consommateurs de tabac à priser, à mâcher ou de cannabis (5, 6, 12, 13). Bien que son rôle soit imparfaitement compris, le tabagisme est supposé induire des réactions d'hypersensibilité ou de toxicité directe sur l'endothélium. Plusieurs études ont montré des signes d'activation du système immunitaire avec notamment une réponse lymphocytaire B et T aux collagènes de type I et III, avec production d'anticorps anti-collagène, anti-élastine, anti-laminine et présence de complexes immuns circulants sans que soit prouvé un lien causal (14, 15, 16). Certaines données suggèrent une atteinte clinique plus marquée en présence d'anticorps anticardiolipines (17, 18) sans que leur rôle physiopathologique ne soit prouvé.

L'altération de la vasodilatation endothélium-dépendante a été rapportée avec un défaut de relaxation à l'angiographie de membres cliniquement sains chez des patients atteints de TAO (19).

Une origine bactérienne a été évoquée : en particulier les bactéries anaérobies infectant de façon chronique le tissu parodontal ont été incriminées. Chez deux tiers des patients présentant une TAO une présence de germes anaérobies dans la cavité buccale est retrouvée, avec la présence simultanée de matériel génétique de bactéries anaérobies dans la cavité buccale et des biopsies d'artères. Cependant, la présence d'une telle infection chronique est retrouvée de façon commune chez les patients fumeurs sans présenter pour autant de TAO. Un lien de causalité ne peut être établi de façon formelle entre infection parodontale et TAO et l'éradication de cette infection ne semble pas permettre une rémission (20,21).

2.3 Données épidémiologiques

L'épidémiologie de la TAO est variable à travers le monde. Dans les années 1980, en Amérique du Nord, l'incidence dans la population générale était de 8 à 11,6 patients pour 100 000 habitants et dans la population de patients atteints d'artérite oblitérante des membres inférieurs de 0,75%. En Europe cette incidence était de 0,46 à 5,6 %, en Europe de l'Est de 3,3% et au Japon de 16,6% à 66% et de 45 à 63 % en Inde (22). Cependant, ces données épidémiologiques ont évolué au cours de la fin du 20ème siècle et le début du 21ème avec, dans les pays industrialisés comme en Amérique du Nord, une diminution de cette incidence (7) qui n'était pas constatée dans d'autres pays comme l'Iran (23, 24) ou la Pologne (25). Le graphique suivant résume, selon le pays, la proportion de TAO parmi les maladies vasculaires périphériques.



Graphique 1 : d'après Malecki et al (26), proportion de TAO parmi les maladies vasculaires périphériques selon le pays

La proportion de femmes est également variable selon l'origine géographique. Elle est décrite comme inexistante en Iran (23, 24) ou très faible en Pologne (25). Au Japon (27, 28) et en Amérique du Nord (29) la part des femmes a paru augmenter au cours du 20ème siècle, en rapport probable avec un tabagisme plus important chez elles.

La TAO est également une maladie touchant préférentiellement les catégories les moins favorisées économiquement. Cette répartition a été attribuée à l'excès de tabagisme présent dans ces mêmes catégories sociales (4, 10).

2.4 Caractéristiques cliniques et critères diagnostiques

2.4.1 Description clinique

La TAO est classiquement décrite ayant un versant artériel d'une part avec claudication, douleur de décubitus puis des ischémies distales liées à l'atteinte des artères de petit et moyen calibre et d'autre part un versant veineux avec des thromboses veineuses superficielles et profondes, migratrices, atteignant les membres supérieurs ou inférieurs. Au moins deux membres sont atteints chez 16 % des patients, trois chez 41 % des patients et quatre chez 43 % des patients (30).

Un PR est souvent décrit dans la TAO, jusqu'à 28% des patients dans la méta-analyse de Hartmann P et al (31), bien que sa prévalence diffère selon les centres (23-28).

Au cours de l'évolution de la maladie, une atteinte proximale peut apparaître, associée à une atteinte initiale des petites artères (32), menant à une présentation clinique peu différente de l'athérosclérose classique.

Des arthralgies voire des arthrites ont été décrites (33) en règle non érosives, évoluant de façon spontanément favorable en quelques semaines. Elles prédominent aux chevilles et poignets, précédant l'atteinte artérielle de semaines ou mois. Il a été décrit une prévalence de 12,5% sur de courtes séries (34).

Des associations de la TAO avec une atteinte des artères digestives, cérébrales ou coronaires ont été rapportées le plus souvent sans lien causal prouvé, le plus souvent sous forme de rapport de cas (35-37).

2.4.2 Critères diagnostiques

La TAO ne peut être distinguée facilement de l'athérosclérose par le simple examen clinique, le tabagisme indissociable de la TAO étant également un facteur de risque majeur d'athérosclérose. La rareté des symptômes systémiques est également un élément rendant parfois longue la période de recherche diagnostique.

Afin de faciliter le diagnostic, plusieurs systèmes de critères cliniques ont été développés (38-40). Les plus courants sont détaillés en annexe. Ces critères exigent pour la plupart d'entre eux, pour porter le diagnostic de TAO d'exclure une série d'autres vasculopathies, en particulier l'athérosclérose. Ceci pose la question du nombre et de la multiplication des examens complémentaires à but diagnostique tant au niveau biologique que morphologique.

Le tableau suivant regroupe les diagnostics différentiels de la TAO d'après Olin et al (5):

<u>Diagnostic différentiel pour le membre inférieur :</u>	<u>Diagnostic différentiel pour le membre supérieur:</u>
<p>Athérosclérose</p> <p>Phénomène embolique ou microembolique (Blue Toe Syndrome, Endocardite infectieuse)</p> <p>Hypercoagulabilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maladie de Vaquez ▪ Thrombocytémie Essentielle ▪ Syndrome des antiphospholipides <p>Vascularites</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Périartérite Noveuse ▪ Maladie de Behcet <p>Autres maladies vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kyste poplité ▪ Piège poplité <p>Engelures</p> <p>intoxication à l'ergot de seigle</p>	<p>Athérosclérose</p> <p>Mécanisme embolique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Défilé cervico brachial ▪ Anévrisme de l'artère sous clavière ▪ Syndrome du marteau hypothénar <p>Vascularites</p> <p>Sclérodémie systémique</p> <p>Hypercoagulabilité</p> <p>Syndrome des antiphospholipides</p> <p>Vasospasme</p> <p>Toxique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergot de seigle ▪ Cocaine ou amphétamines <p>Engelures</p>

D'autre part, au vu de données épidémiologiques rapportant un âge moyen plus élevé, l'exclusion systématique des patients présentant d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires que le tabagisme si ceux-ci ne présentent pas de signes d'athérosclérose évoluée est critiquée par certaines équipes (41),

certaines patients ayant une atteinte et une évolution clinique faisant poser le diagnostic de TAO malgré ces facteurs de risque.

2.5 Explorations diagnostiques

2.5.1 Explorations biologiques

Il n'existe pas d'examen biologique spécifique de la TAO. Si des examens biologiques sont réalisés pour porter le diagnostic de TAO c'est avant tout pour exclure la présence d'une autre pathologie inflammatoire artérielle. Ce bilan doit être adapté à chaque patient et sa présentation clinique particulière.

Un panel biologique systématique a été proposé par certains auteurs (4,5) devant être négatif pour affirmer le diagnostic de TAO. Il a été proposé :

- ✓ Bilan biologique standard comportant l'exploration d'une anomalie des fonctions rénales, hépatiques, la recherche de diabète de type 1 ou 2 et surtout d'un syndrome inflammatoire non retrouvé en dehors d'une complication infectieuse ou thrombotique dans la TAO.
- ✓ Panel immunologique comportant la recherche d'anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, exploration du complément et exclusion d'un syndrome des antiphospholipides (Anticorps anticardiolipines. Anticorps anti Beta2 GP1, Anticoagulant circulant).
- ✓ Exploration d'anomalie de la coagulation avec la réalisation de tests de coagulation (TP, TCA, fibrinogène) et parfois un bilan de thrombophilie constitutionnelle ou constitutionnelle (mutation des facteurs II et V, déficit en protéines C et S, hyperhomocystéinémie).

Ces examens ne sont pas explicitement présents dans les critères diagnostiques détaillés en annexe 9.2 et restent à la discrétion de l'équipe en charge du patient, en fonction de la présentation clinique de chaque patient.

2.5.2 Imagerie

Le diagnostic et le suivi de la TAO peuvent bénéficier de plusieurs examens d'exploration vasculaire. Nous détaillerons l'apport de la capillaroscopie, de l'artériographie, de l'angioscanner, de l'angiographie par résonance magnétique et de l'échographie doppler artérielle et veineuse.

Aucun aspect capillaroscopique n'est spécifique de la TAO, même si des capillaires dystrophiques et des hémorragies peuvent être décrits (10). Aucun système de critères diagnostiques ne prend en compte cet examen.

L'artériographie n'est pas pathognomonique mais peut s'intégrer comme artériogramme dans plusieurs systèmes de critères diagnostiques et permet d'éliminer de nombreux diagnostics différentiels comme des événements emboliques, une artériopathie proximale ou des calcifications pariétales évocatrices d'athérosclérose. L'aspect artériographique le plus souvent décrit rapporte des artères grêles, de petit calibre. En distalité sont observées des oblitérations artérielles brutales et segmentaires, donnant naissance à des collatérales d'aspect fin et tortueux, décrites en tire-bouchon ou en vrille de vigne, appelées artères hélicines, évocatrices de TAO sans être pathognomonique. Ces images pourraient correspondre au développement secondaire des vasa vasorum et sont évocatrices du diagnostic (10), étant absentes en cas d'athérosclérose. Les progrès des imageries scannographiques et par résonance magnétiques permettent aujourd'hui de remplacer l'artériographie pour réaliser un artériogramme au diagnostic en raison des progrès de définition de ces imageries et de leur caractère non invasif (40).

L'écho Doppler artériel ou veineux des membres inférieurs ou supérieurs est largement pratiqué pour le diagnostic ou le suivi de la TAO. Il n'est pas décrit d'aspect échographique spécifique hormis une localisation distale des atteintes artérielles associées à des atteintes veineuses de type TVP migratrices. Son accessibilité en fait un outil de diagnostic et de suivi au quotidien.

2.6 Evolution et traitement

2.6.1 Evolution

L'évolution naturelle de la TAO est faite de périodes d'activité et de rémission, persistantes tant que la consommation tabagique perdure. Une série allemande décrivait une moyenne de 5,4 exacerbations durant le suivi (42), étant définies comme l'apparition de nouveaux signes cliniques comme une claudication ou une ischémie de membre. Le risque évolutif principal est l'amputation, rapportée selon les séries entre 25 et 50% pour des durées de suivi comprises entre 5 et 25 ans (6, 41).

L'impact socio-économique est également important: Börner C et al (42) rapportaient sur une série de 69 patients, 12 patients devant changer de métier et 24 patients arrêtant toute activité professionnelle de façon prématurée.

2.6.2 Traitement médical

La pierre angulaire du traitement est l'arrêt de tout tabagisme. Selon Olin et al (4), le taux d'amputation après arrêt du tabac diminuait à moins de 5%. L'arrêt de cette intoxication est le seul traitement définitif. Le taux d'arrêt du tabagisme a été estimé dans une série à 43% (44), majoré par une prise en charge spécifique et coordonnée. Par conséquent, les patients doivent se voir proposer un suivi comportant une consultation spécialisée en tabacologie, et un soutien psychologique permettant l'accès aux moyens de substitution, majorant le taux de sevrage obtenu.

L'intérêt d'un traitement par prostacyclines intraveineuses a été démontré par Fiessinger et al (45) dans une étude prospective randomisée en double-aveugle dans laquelle les effets de six heures de perfusion étaient comparés à ceux de l'aspirine. Après 28 jours de perfusion, l'Iloprost était supérieur à l'aspirine en termes d'antalgie et de cicatrisation complète de lésions d'origine ischémique. À six mois de suivi, 88 % des patients avaient une réponse positive à l'Iloprost, contre 21 % dans le groupe aspirine. Seuls 6 % des patients dans le groupe Iloprost ont nécessité une amputation. Ces résultats ont été confirmés par deux autres études prospectives (46, 47) dans des populations d'origine géographique différente.

Une anticoagulation efficace a démontré son utilité lors d'épisode de thrombose veineuse profonde ou superficielle, mais n'est pas indiquée de façon systématique en dehors de ces événements (4, 10).

Les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs calciques sont largement prescrits au long cours par analogie au traitement de l'athérosclérose sans preuve formelle de leur efficacité dans la TAO (5).

Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont été testés dans des études de petits effectifs avec une efficacité tant clinique qu'à l'imagerie (48) sans recommandation formelle de leur utilisation actuellement et sans autorisation d'utilisation par les autorités de santé.

Des thérapies agissant sur l'angiogénèse par injection de facteur de croissance (VEGF) ou de thérapie cellulaire par cellules souches autologues ont été essayés dans plusieurs essais de petite taille (7 à 10 patients) montrant chez des patients sélectionnés et non éligibles à une prise en charge chirurgicale une diminution des douleurs et une amélioration des lésions d'ischémie ou d'ulcères (49-53), sans qu'une diminution du taux d'amputation n'ait encore été démontrée.

2.6.3 Prise en charge chirurgicale

Du fait de la distalité de l'atteinte artérielle de la TAO, les possibilités chirurgicales de revascularisation sont souvent limitées. Une prise en charge invasive ne peut être discutée que dans le cadre d'une prise en charge globale avec traitement médical optimal et sevrage tabagique encadré.

La chirurgie classique avec pontage veineux en homogreffe, quand elle est réalisable, peut permettre un sauvetage de membre. Les plus grandes séries de patients opérés ont été décrites par les équipes turques (54) et japonaises (55). Les données turques décrivaient des prises en charge chirurgicales principalement en cas de sauvetage de membre dans des situations d'ischémie aïgue ou subaïgue, avec, sur un critère d'amputation, une efficacité de 96%. L'équipe japonaise rapportait à 5 ans, des taux de perméabilité à 88,2% pour des pontages aorto-fémoraux et 64,8% pour des pontages à l'étage sous-poplité qui étaient les plus fréquents.

Concernant les prises en charge intravasculaires, l'expérience dans la littérature est limitée (57, 58). Dans une série de 11 patients, l'utilisation de thrombolyse par streptokinase intra artérielle a permis une amélioration clinique chez 58% des patients dans le cadre de lésions ischémiques sévères (57). La réalisation des procédures intravasculaires est limitée par l'atteinte distale difficilement accessible pour une angioplastie-stenting des lésions. La question du stenting est également remise en cause par le caractère inflammatoire de la pathologie potentiellement responsable de resténoses précoces ou de thromboses intra-stent.

La sympathectomie a été largement utilisée dans la TAO avec une nette diminution de sa réalisation suite aux progrès des traitements médicamenteux (59). En 2006, les résultats d'une large série Turque montraient une amélioration clinique chez près de 90% des patients en terme de douleur et d'amélioration de la claudication mais un taux d'amputation de près de 53% dans le suivi (54), n'étant pas différent des données de suivi sans procédure de sympathectomie. De nouvelles procédures peu invasives de sympathectomie ont été publiées dans de petites séries de cas, sans recul en terme de suivi et de taux d'amputation (60, 61).

3. OBJECTIFS

Nous nous sommes interrogés sur l'évolution en France du spectre clinique de la TAO au vu des données de la littérature montrant des résultats divergents selon l'origine géographique des études et la période de temps étudiée ce d'autant que le diagnostic de TAO peut se révéler difficile, ce que reflètent des critères diagnostics non consensuels.

Notre objectif était donc d'actualiser les données épidémiologiques et cliniques de la TAO en France, notamment pour l'âge et le sex-ratio, ainsi que la présentation clinique au diagnostic. Nous voulions également évaluer le lien entre cette évolution et les politiques de santé publique en termes de consommation de tabac.

Pour ce faire nous avons recueilli rétrospectivement les données démographiques, cliniques et paracliniques de 182 patients dans 3 centres de Médecine Interne en France, puis comparé leurs caractéristiques cliniques selon la date de diagnostic. L'évolution des patients en terme d'événements cliniques et d'amputation de membre a été également colligée et rapportée au taux de tabagisme.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1 Population d'étude

Tous les patients pour lesquels le diagnostic de TAO était établi entre Janvier 1967 et Janvier 2016 ont été inclus rétrospectivement dans 3 centres de Médecine interne Français (Lille, La Pitié Salpêtrière et Valenciennes). Les critères diagnostiques étaient variables selon les centres et les médecins référents au diagnostic. Le diagnostic de TAO était porté par le médecin référent en charge du patient.

Nous avons recueilli rétrospectivement les données démographiques, épidémiologiques, cliniques et paracliniques à partir des dossiers patients.

Au diagnostic étaient recueillis:

- l'âge,
- le sexe,
- la consommation de tabac ou de cannabis. La quantité de tabac était évaluée en paquets années,
- les facteurs de risque cardio-vasculaire,
- les antécédents médicaux, l'atteinte clinique initiale,
- les examens complémentaires utiles au diagnostic ainsi que le traitement et l'évolution dans le temps des patients.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire étaient définis comme :

- l'hypertension artérielle,
- un âge de plus de 60 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes,
- les antécédents familiaux cardio-vasculaires,
- l'hypercholestérolémie

- le diabète.

4.2 Recueil du spectre clinique

L'atteinte clinique au diagnostic était définie comme une atteinte isolée des membres inférieurs, une atteinte isolée des membres supérieurs ou une atteinte associée. Celle-ci comprenait :

- la claudication intermittente quel que soit son stade,
- l'ischémie digitale ou d'orteil,
- la nécrose digitale ou d'orteil
- l'infection des tissus mous ou l'ostéite.

Nous avons également colligé la présence d'un PR, de thrombose veineuse superficielle ou profonde et d'autres symptômes au diagnostic rarement décrits comme une atteinte articulaire, du système nerveux central, digestive ou rénale.

Nous avons recensé les amputations pour chaque patient en précisant le statut tabagique au moment du geste opératoire.

Les événements cliniques pertinents au cours du suivi étaient recueillis et classés comme suit :

- ischémie aiguë de membre,
- ostéite,
- thrombose veineuse,
- arthrites
- événements cardiovasculaires (Accident Vasculaire Cérébral ou Infarctus du myocarde).

L'évolution du tabagisme (poursuite ou sevrage) était recueillie à chaque événement clinique si disponible dans le dossier patient.

4.3 Recueil de données paracliniques

Au diagnostic, chaque patient bénéficiait d'examens de biologie. Nous avons collecté les données de biologie standard (numération leucocytaire en G/L, taux d'hémoglobine en g/dL, numération plaquettaire en G/mm³, CRP en mg/L, vitesse de sédimentation en mm à la première heure, fibrinogène en g/L et créatininémie en $\mu\text{mol/l}$). Les données immunologiques étaient recherchées selon les habitudes de chaque centre (anticorps anti nucléaires, anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, recherche de cryoglobuline ou cryofibrinogène) et détaillées si positives.

Un bilan de thrombophilie acquise ou constitutionnelle était systématiquement recueilli si recherché par l'équipe prenant en charge le patient.

Nous avons collecté :

- dosages de l'activité des protéines C, S
- dosage de l'antithrombine III,
- recherche des mutations du Facteur V Leiden, du Facteur II, de JAK 2,
- recherche de clone de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- une recherche de syndrome des antiphospholipides était réalisée par le recueil des anticorps anti cardiolipines, anti beta2 GP1 et la recherche d'un anticoagulant circulant.

Les données paracliniques d'imagerie recueillies comportaient les échographies Doppler artérielles, des membres supérieurs ou inférieurs, la tomодensitométrie artérielle, l'angiographie par résonance magnétique et l'angiographie conventionnelle.

L'échographie Doppler artérielle des membres inférieurs ou supérieurs était détaillée avec la description des atteintes proximales (Artères iliaques externes, artères fémorales superficielles, artères poplitées) et distales (Artères tibiales antérieures, artères tibiales postérieures et artères fibulaires). Les données ont été

recueillies rétrospectivement par les comptes rendus disponibles auprès des services d'exploration fonctionnelle vasculaire des centres de Lille, La Pitié Salpêtrière et Valenciennes. Une atteinte artérielle était définie comme une thrombose, une sténose, une artère grêle ou un flux altéré ou amorti.

La tomodensitométrie artérielle des membres inférieurs était décrite selon le niveau étudié (membres supérieurs ou inférieurs) et la latéralisation (gauche ou droite). Les résultats étaient décrits selon les comptes rendus de chaque centre et recueillis rétrospectivement.

Les angiographies par résonance magnétiques étaient recueillies rétrospectivement en fonction de leur résultat allant dans le sens du diagnostic de TAO ou non, puis détaillées si positives.

Les données de l'angiographie conventionnelle étaient décrites selon le niveau étudié (membres supérieurs ou inférieurs) et la latéralisation (gauche ou droite), ainsi que leur apport déterminant ou non dans la confirmation du diagnostic de TAO

4.4 Analyse statistique

Toutes les données étaient exprimées en pourcentages ou en moyennes avec l'écart-type associé. Nous avons comparé les caractéristiques cliniques au diagnostic entre les patients ayant eu le diagnostic de TAO porté avant et après 2002, en relation avec l'évolution de la consommation de tabac et des politiques de santé publique liées au tabac. En effet, à partir de 2002 en France, on observe un arrêt de la diminution du tabagisme dans la population globale et une proportion stable des fumeuses (62). Nous avons ensuite réalisé une comparaison des caractéristiques paracliniques entre ces deux populations.

Le test t de Student était utilisé pour comparer les moyennes et le test du Chi² (ou test de Fischer si nécessaire) pour les variables catégorielles. Tous les tests comportaient une hypothèse bilatérale et un p inférieur ou égal à 0,05 était considéré comme significatif. Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel R dans sa version 3.3.2.

5. RESULTATS

5.1 Description de la population globale

5.1.1 Description clinique

141 (77,5%) hommes et 41 (22,5%) femmes ont été inclus. Le sex-ratio était de 3.4. Au diagnostic l'âge moyen était de 37,7 +/- 13 ans pour l'ensemble des patients. 181 patients étaient fumeurs actifs (99,4%). Un patient présentait un tabagisme passif important dans sa vie professionnelle et son entourage sans être lui-même un fumeur actif. Un tabagisme passif associé au tabagisme actif était noté chez 12 patients (6,6%). La consommation moyenne de tabac était de 23,1 +/- 14,6 PA. 36 patients (19,8%) consommaient du cannabis. 34 patients (18,7%) présentaient au moins un facteur de risque cardio vasculaire.

Le motif de consultation était pour 8 patients (4,4%) un PR, pour 4 patients (2,2%) une TVP ou TVS, pour 45 patients (24,7%) une claudication de membre, pour 125 patients (69,8%) une ischémie de membre.

Les premiers symptômes en lien avec le diagnostic de TAO ainsi que leur date d'apparition étaient connus pour 175 patients. On notait : un PR pour 39 patients (22,3%), une thrombose veineuse superficielle ou profonde pour 23 patients (13,1%), une claudication des membres inférieurs ou supérieurs chez 59 patients (33,7%), une ischémie des membres supérieurs ou inférieurs chez 49 patients (28%) et une arthrite chez 5 patients (2,9%).

Le tableau suivant compare les motifs de consultation et les premiers symptômes rapportés à la TAO ainsi que le délai moyen entre eux. Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de 2,6 +/- 3,4 ans.

Tableau 1 : Antécédents en lien avec la TAO et motif de consultation

	Motif de consultation (nb patients)	Antécédents en lien avec le diagnostic (nb patients)	Délai moyen entre le premier symptôme et la première consultation (ans)
PR	8 (4,4%)	39 (22,3%)	4,3+/- 3,8
TVP ou TVS	4 (2,2%)	23 (13,1%)	4,1+/-5
Claudication	45 (24,7%)	59 (33,7%)	2,3+/-2,7
Ischémie	125 (69,8%)	49 (28%)	1,4+/-2,4
Arthrite	0	5 (2,9%)	3,6+/-2,8

Légende: PR: Phénomène de RAYNAUD, TVP: thrombose veineuse profonde, TVS: thrombose veineuse superficielle. Les pourcentages expriment la proportion de patient présentant ce symptôme en rapport avec la population globale.

Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des 182 patients au diagnostic

Caractéristiques	Proportions (%)
Hommes	141 (77,5)
Femmes	41 (22,5)
Age moyen (+/- écart type)	37,7 +/- 13
Consommation de tabac/cannabis	181 (99,4%)/36 (19,8)
TVS	39 (21,4)
TVP	16 (8,8)
PR	81 (44,5)
Hypertension artérielle	16 (8,8)
Antécédents familiaux	14 (7,7)

Caractéristiques	Proportions (%)
Diabète	2 (1,1)
hypercholestérolémie	16 (8.8)
Claudication de membre	45 (24,7%)
Ischémie de membre	125 (69,8%)
Atteinte isolée des membres supérieurs	49 patients (26,9%)
Atteinte isolée des membres inférieurs	111 patients (61%).
Atteinte mixte	22 patients (12,1%)

Légende: PR: Phénomène de RAYNAUD, TVS: Thrombose veineuse superficielle, TVP: thrombose veineuse profonde

5.1.2 Explorations morphologiques initiales

Un écho-Doppler artériel des membres supérieurs a été réalisé chez 111 patients. Il n'existait pas d'atteinte des artères sous-clavières et axillaires à droite comme à gauche. L'atteinte échographique est détaillée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Atteinte échographique initiale aux membres supérieurs :

	Nombre de patients	Droit	Gauche
Artère brachiale	1	0	1
Artère ulnaire	40	31	29
Artère radiale	27	15	14

Légende: Droit et Gauche: côté exploré par l'examen écho-Doppler

145 patients ont bénéficié d'un écho-Doppler artériel des membres inférieurs. Il n'était pas retrouvé d'atteinte des artères iliaques externes du côté droit et une atteinte chez 2 patients (1,4%) pour le côté gauche. Le détail des explorations est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Atteinte échographique initiale aux membres inférieurs

	Nombre de patients	Droit	Gauche
Artère fémorale	15 (10,3%)	9 (6,2%)	11 (7,6%)
Artère poplitée	23 (15,9%)	10 (6,9%)	17 (11,7%)
Artère tibiale postérieure	76 (52,4%)	67 (46,2%)	65 (44,8%)
Artère tibiale antérieure	77 (53,1%)	55 (37,9%)	63 (43,4%)
Artère fibulaire	67 (46,2%)	50 (34,5%)	48 (33,1%)

Légende: Droit et Gauche: côté exploré par l'examen écho-Doppler

Du côté gauche, 3 artères de jambes étaient atteintes chez 28 patients (19,3%), 2 artères chez 29 patients (20%) et 1 artère chez 23 patients (15,9%).

Du côté droit 3 artères de jambes étaient atteintes chez 25 patients (18 %), 2 artères de jambe chez 29 patients (20%) et 1 artère chez 20 patients (13%).

Les répartitions des atteintes associées à l'écho-Doppler sont détaillées dans le tableau 5 ainsi que le graphique 1.

Tableau 5 : Répartition des artères atteintes chez les patients ayant 2 artères pathologiques

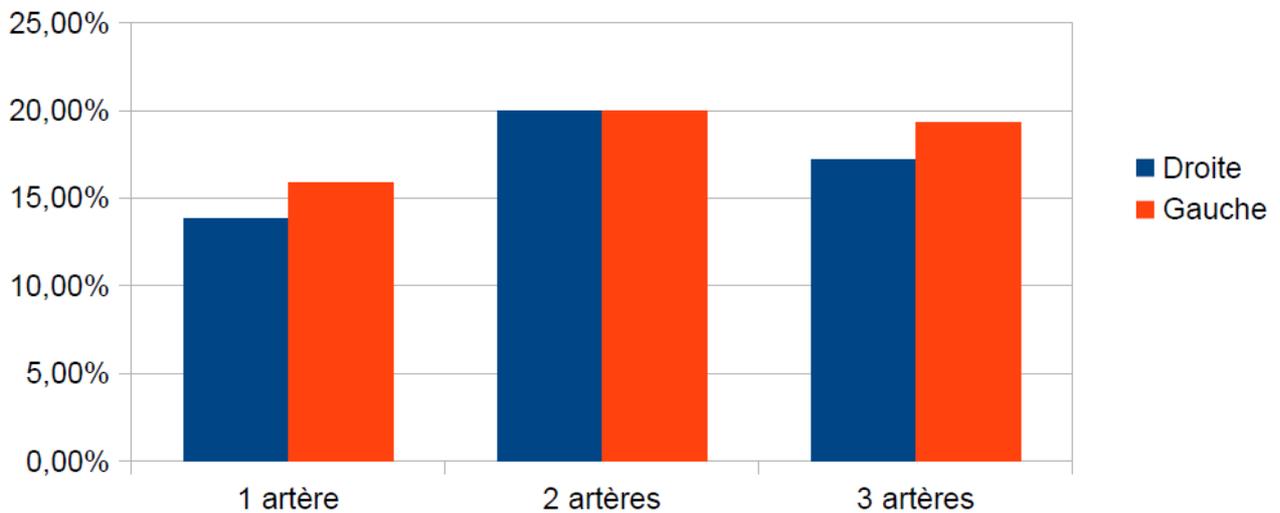
	Droit	Gauche
ATP et ATA	13 (9%)	16 (11%)
ATP et AF	13 (9%)	8 (5,5%)

ATA et AF	3 (2%)	5 (3,4%)
-----------	--------	----------

Légende: ATA: Artère tibiale antérieure, ATP: Artère tibiale postérieure, AF: Artère fibulaire, Droit et Gauche: coté exploré par l'examen écho-Doppler

Répartition des atteintes artérielles aux membres inférieurs

données échographiques



Graphique 1 : Représentation des atteintes artérielles aux membres inférieurs

L'angiographie par tomodensitométrie était réalisée chez 27 patients (14,8%). L'angiographie par résonance magnétique était réalisée chez 13 patients (7,1%) avec un diagnostic après 2002 et chez aucun patient avant 2002.

L'artériographie était réalisée chez 76 patients (42,3%). Avant 2002, celle-ci était réalisée chez 27 patients (52,9%) et après 2002 chez 49 patients (37,4%).

5.1.3 Explorations biologiques

151 patients ont bénéficié d'un bilan biologique immunologique. Parmi eux, 2 (1,3%) étaient positifs. Un patient présentait des anticorps anti nucléaires à 1/1280 sans spécificité retrouvée et sans symptôme clinique évoquant une pathologie systémique. L'autre patient présentait des anticorps anti-SSa sans symptôme évoquant un syndrome de Goujerot-Sjögren.

Le bilan biologique de thrombophilie constitutionnelle ou acquise était réalisé chez 91 patients. Aucun patient ne présentait de déficit en protéine C, un patient un déficit en protéine S (et ayant présenté une TVS isolée sans TVP dans son histoire clinique) et aucun patient de déficit en antithrombine III.

Cinq patients présentaient une mutation hétérozygote du Facteur V Leiden et 4 patients une mutation hétérozygote du Facteur II. Parmi ces patients seuls 3 présentaient un événement thrombotique de type TVS et aucun ne présentait d'antécédent de TVP quelque soit le site.

Un syndrome des antiphospholipides était recherché chez 147 patients. 2 patients présentaient des anticorps anticardiolipines à taux faible. Aucun d'entre eux n'a présenté d'évènement thrombotique veineux et un seul a du subir une amputation d'orteil.

5.1.4 Evolution clinique

Le suivi moyen était de 5,81 +/- 6,6 ans. Au cours du suivi on notait 163 événements dont 105 ischémies de membre (64%), 22 ulcères cutanés (13,5%), 20 thromboses veineuses, 12 ostéites, 2 arthrites et 3 évènements cardio-vasculaires dont 2 infarctus du myocarde et 1 accident vasculaire cérébral. 140 événements (85,9%) survenaient chez des patients fumeurs actifs.

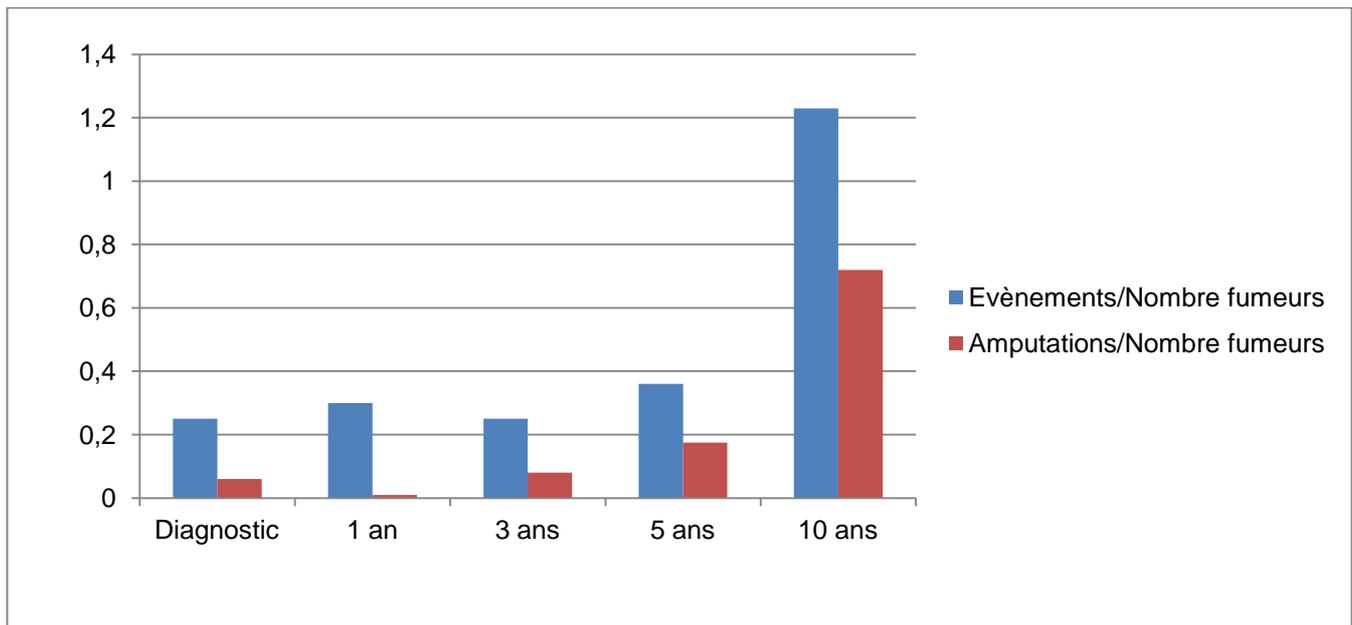
Le nombre de patients devant avoir recours à une amputation était de 37 (20,3%). 5/41 femmes ont bénéficié d'une amputation (12,2%) et 32/141 hommes (22,7%). Il n'existait pas de différence significative selon le sexe (12,2 vs 22,7% $p=0,2$).

Durant le suivi 53 amputations ont été réalisées dont 45 (85%) ont été réalisées chez des patients poursuivant leur tabagisme et 8 (15%) après l'arrêt du tabagisme. Le niveau d'amputation était pour 26 (49%) d'entre elles l'orteil, pour 6 (11,3%) transmétatarsien, pour 8 (15,1%) sous-gonal, pour 5 (9,4%) sus-gonal et le doigt pour 8 patients (15,1%).

Le tableau 6 et le graphique 2 présentent le nombre de patients suivis et la proportion de fumeurs actifs parmi eux. Le graphique suivant représente la proportion d'amputation et d'évènements cliniques en fonction de la proportion de fumeurs.

Tableau 6 et Graphique 2 : Evolution du tabagisme, des évènements cliniques et des amputations au cours du suivi :

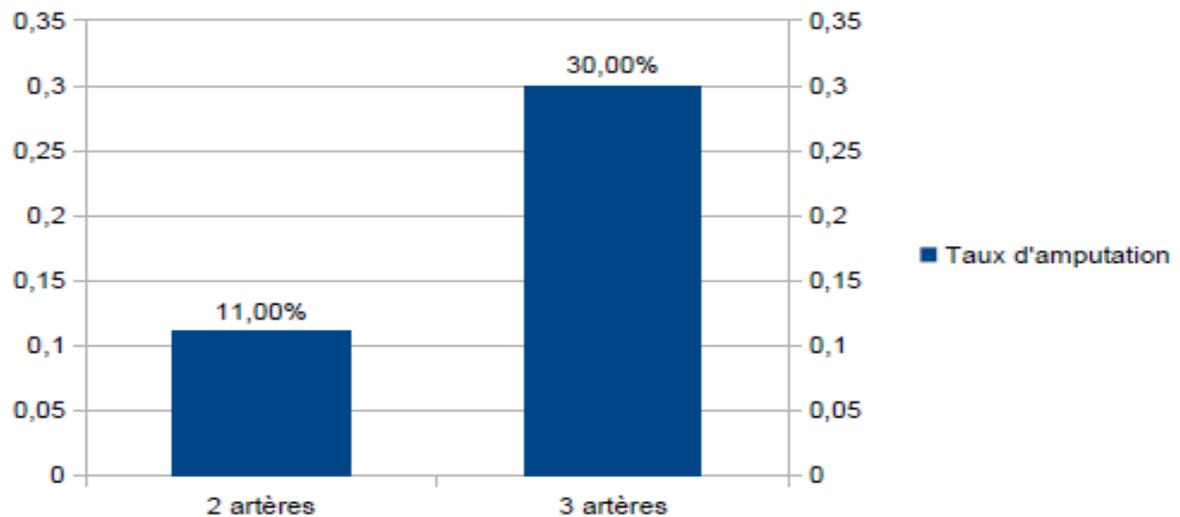
	Diagnostic	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
Fumeurs	181	68	51	40	18
Suivis	182	120	82	57	39
Rapport	99,5 %	56,7 %	62,2 %	70,2 %	46,1 %



Légende: Fumeurs: nombre de patients fumeurs à la date de suivi, Suivis: Nombre de patients suivis à la date, Rapport: rapport de patients fumeurs et de patients suivis, Amputations: Nombre d'amputation à la date de suivi, Evènements: nombre d'évènements à la date de suivi

Parmi les 40 patients présentant une atteinte des 3 artères de jambe, 12 d'entre eux (30%) ont eu une amputation de membre. Parmi les 45 patients présentant une atteinte de 2 artères de jambe 5 d'entre eux (11,1%) ont eu une amputation. Parmi les 60 patients présentant une atteinte d'une ou pas d'atteinte artérielle échographique, 8 (13,3%) devaient subir une amputation durant le suivi.

Il existait significativement plus d'amputation chez les patients ayant 3 artères de jambes atteintes que chez les patients ayant 2 artères de jambes atteintes (30% vs 11,1% $p=0,004$). Ces résultats sont représentés dans le graphique 3.



Graphique 3 : Comparaison du taux d'amputation selon le nombre d'artères pathologiques en échodoppler

5.2 Comparaison selon la date de diagnostic

5.2.1 Comparaison clinique

Entre 1967 et 2001, 51 patients ont été inclus et 131 entre 2002 et 2016. Les patients au diagnostic après 2002 étaient plus âgés avec une différence significative de moyenne d'âge plus élevée (33,2 +/- 22,2 vs 38,6 +/- 13,4 $p=0,007$). Nous ne retrouvons pas de différence significative pour la proportion de femmes (17,6% versus 24,4 % $p=0,22$).

Il existait chez les patients diagnostiqués après 2002 une atteinte clinique isolée aux membres supérieurs significativement plus fréquente (34,3% vs 7,8% $p = 0,001$). Pour les patients avec un diagnostic porté avant 2002 il existait une atteinte clinique isolée aux membres inférieurs plus fréquente (55,7% vs 74,5% $p < 0,001$).

Le PR était plus fréquent chez les patients diagnostiqués après 2002 (23,5 vs 52,7 % $p = 0,0004$).

Il n'existait pas de différence significative pour le taux de TVS (21,6 vs 21,4 $p = 0,63$) ou de TVP (5,9 vs 9,9 $p = 0,48$) entre les périodes étudiées.

Il n'existait pas de différence significative en termes de volume de consommation de tabac (PA) (21,7 vs 23,8 $p = 0,1$)

La proportion de patients consommant du Cannabis n'était pas différente en fonction de la date de diagnostic (16% vs 21,4% $p = 0,42$).

Le tableau 7 résume la comparaison des caractéristiques cliniques selon la date de diagnostic.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques cliniques selon un diagnostic porté avant et après 2002

	1967 - 2002	2002 - 2016	p
Femmes(%)	16	21	0,42
Age moyen +/- écart type	33,2 +/- 22,3	38,6 +/- 13,4	1
Consommation de cannabis (%)	16	21,4	0,42
Atteinte artérielle isolée des membres supérieurs (%)	7,8	34,3	0,53
Atteinte artérielle isolée des membres inférieurs (%)	74,5	55,7	Inf à 0,001
Atteinte artérielle associée (%)	17,6	9,9	0,53
TVP (%)	5,9	9,9	0,48
TVS (%)	21,6	21,4	0,63
RP (%)	23,5	52,7	0

Légende: PR: phénomène de RAYNAUD, TVP: thrombose veineuse profonde, TVS; thrombose veineuse superficielle

5.2.2 Comparaison de l'évolution selon la date du diagnostic

Avant 2002, 8 patients (15,7%) ont dû bénéficier d'une amputation. Après 2002, 29 patients (22,1%) ont dû bénéficier d'une amputation. Il n'existait pas de différence significative du taux d'amputation selon la date de suivi (15,7% vs 22,1% $p=0,5$).

Pour les patients ayant un diagnostic après 2002 on notait au cours du suivi 106 événements et 57 pour les patients diagnostiqués avant 2002, sans différence significative ($p=0.1$).

6. DISCUSSION

6.1 Synthèse des résultats

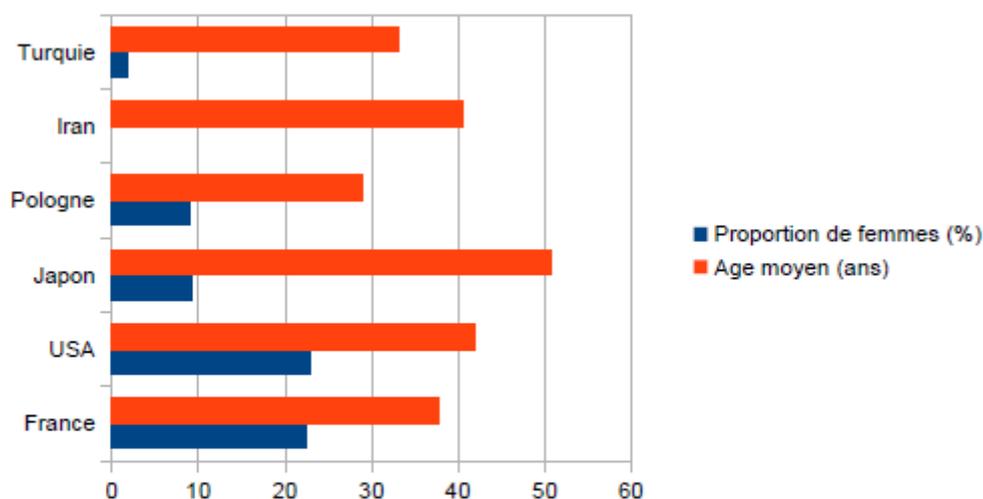
L'objectif de notre étude était d'évaluer les modifications du spectre clinique de la TAO ces quarante dernières années en France. Nous avons inclus 182 patients entre 1967 et 2016 dans 3 services de Médecine interne. Les patients avec un diagnostic après 2002 étaient significativement plus âgés et leur atteinte clinique était plus souvent isolée aux membres supérieurs. Les patients diagnostiqués avant 2002 avaient plus souvent une atteinte isolée aux membres inférieurs. Nous ne retrouvons pas de différence de sex-ratio. Il n'existait pas de différence significative en termes de taux d'amputation ou d'évènements cliniques significatifs selon la date de diagnostic. On notait une diminution du taux d'amputation et des évènements cliniques avec l'arrêt du tabagisme.

6.2 Données démographiques : comparaison internationale

Notre population était constituée de 22,5% de femmes et l'âge moyen était de 37,7 +/- 13 ans. Ces résultats sont comparables aux données rapportées par Olin et al (29) aux Etats Unis à la fin du 20ème siècle retrouvant un pourcentage de femmes de 23% et un âge moyen de 42 ans. Au Japon, à la même période, Sasaki et al (27) rapportaient une proportion de femmes de 9,2 % de femmes et un âge moyen de 50,8 +/- 0,3 ans. Au même moment, en Pologne, Wysokinski et al (25) rapportaient une population comportant 9% de femmes et un âge moyen de 29 ans. En Iran, Tavakoli et al (24) rapportaient une population uniquement masculine et un âge moyen de 40,5 ans. Notre population est donc similaire sur le plan des caractéristiques cliniques aux populations d'Amérique du Nord avec des patients plus âgés et une proportion de femmes plus importante que dans des pays de niveau socio-économique plus faible. Ces

résultats confirment une répartition géographiquement hétérogène de la TAO. Ils sont représentés par le graphique suivant.

Graphique 4 : Comparaison internationale des données démographiques



Légende : USA : Etats Unis d'Amérique, France : représente ici notre étude

Ces résultats, divergents selon les pays, ont été expliqués en Amérique du Nord par des modes de consommation de tabac (29) différents selon l'origine géographique. Le tabagisme étant plus important chez les femmes dans les pays occidentaux en lien avec les changements sociétaux, la prévalence de la TAO rejoignait celle des hommes. Dans le même temps, la consommation globale de tabac dans la population Nord-Américaine diminuait, pouvant expliquer un délai d'apparition plus long dans la vie et donc un âge au diagnostic plus élevé que dans d'autres pays, malgré l'absence de données permettant d'établir un lien entre la quantité de tabac et le délai d'apparition de la TAO.

En Pologne ou en Iran cette évolution sociétale de la consommation tabagique n'a pas été rapportée (24, 25) expliquant l'absence de féminisation et un âge moyen plus jeune. Au Japon, il existe une faible

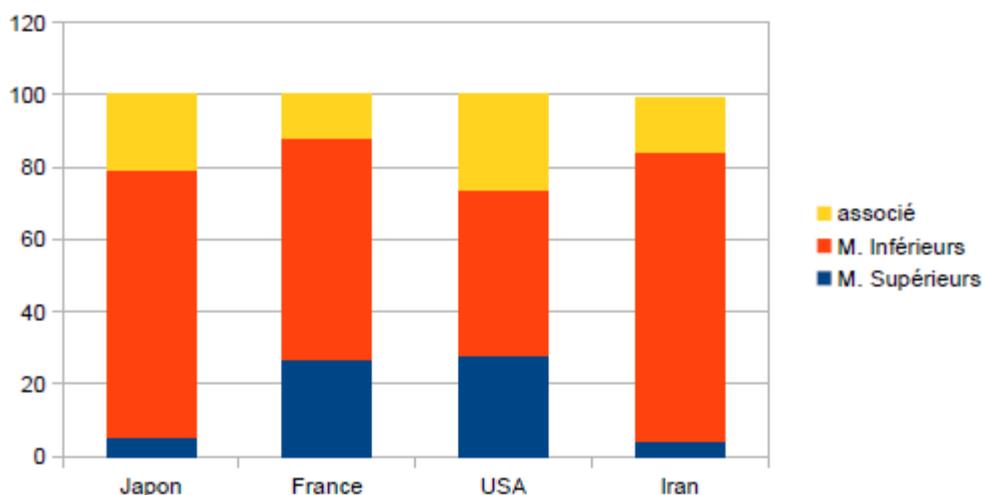
proportion de femmes fumeuses (28) pouvant expliquer la faible prévalence de la TAO chez les femmes est faible.

6.3 Atteinte clinique au diagnostic

Au diagnostic, l'atteinte isolée aux membres supérieurs était rapportée chez 49 patients (26,9%), aux membres inférieurs chez 111 patients (61%) et une atteinte associée chez 22 patients (12,1%). Nos résultats sont concordants avec d'autres grandes séries récentes en Amérique du Nord (29) avec des taux d'atteinte isolée des membres supérieurs similaires. Les séries Irlandaises ou Turques rapportaient un taux d'atteinte des membres supérieurs inférieur à 10% (63, 64). On constate donc une différence de présentation clinique selon l'origine géographique des patients.

Le graphique suivant représente l'atteinte clinique selon l'origine géographique. Notre étude représente la France.

Graphique 5 : Proportion d'atteinte clinique selon le pays d'origine



Légende: M. Inférieurs: proportion d'atteinte aux membres inférieurs, M. Supérieurs: proportion d'atteinte aux membres supérieurs, Associé: atteinte associée

La TVS est une atteinte fréquente dans notre série (21,4%), comme décrit de façon classique dans la TAO, constituant même un élément important du diagnostic quand ces thromboses superficielles sont migratrices et récurrentes (5, 65). La TVP est moins souvent rencontrée dans notre série (8,8%) que la TVS. Ce résultat est concordant avec la littérature (34), la TVP ne constituant pas un élément diagnostic spécifique de la maladie et évalué à moins de 10% des patients.

Le PR était décrit dans notre population comme fréquent (44,5%), comparable aux données rapportées par Olin et al (29) à 44% mais différent des données polonaises le rapportant à 2%, donnée très surprenante pour un pays d'Europe centrale (25) et non corroboré par la méta-analyse de Hartmann et al (31) qui rapportait, sur 8 études recensées et 851 patients inclus, une prévalence de 28% (IC 95% : 15,8-42,3). Ces données suggèrent une prévalence du PR dans la TAO dépendante de l'origine géographique et importante dans les pays occidentaux. Dans notre série le PR est un élément fréquent au diagnostic (44%) mais aussi un signe clinique précédant souvent le diagnostic de TAO dans 22,3% des cas, le premier symptôme ressenti en moyenne 4,3 ans avant les signes cliniques classiques de type ischémie ou claudication faisant poser le diagnostic définitif de TAO. Notre étude souligne donc l'importance à considérer le PR comme un signe avant-coureur de TAO.

Le délai diagnostique moyen était de 2,6 +/- 3,4 ans et les symptômes au diagnostic les plus fréquents étaient la claudication de membre et les signes ischémiques, comme déjà décrits dans la littérature (4-7). Les données de comparaison avec les premiers symptômes rattachés à la TAO montrent que le délai diagnostique est plus important lorsque l'atteinte n'est pas ischémique.

Ceci confirme les données de Puéchal et al (33, 34), montrant les difficultés diagnostiques de la TAO quand les patients ont une présentation clinique atypique et le délai diagnostique parfois retardé de plusieurs années.

Le délai important de 4,1 ans en moyenne de délai diagnostique entre la TVS et le diagnostic de TAO incite à ne pas négliger ce symptôme, même en présence d'examen biologiques considérés comme facteurs

favorisants et poursuivre le suivi de ces patients les signes de claudication et d'ischémie pouvant apparaître après plusieurs années.

6.4 Examens complémentaires au diagnostic

6.4.1 Examens biologiques

Les tests immunologiques étaient négatifs dans 83% des analyses demandées, avec pour les patients ayant une positivité de ces analyses, l'absence de contexte clinique faisant discuter le diagnostic de maladie auto-immune.

Les examens à la recherche d'une thrombophilie héréditaire étaient négatifs pour la quasi-totalité des patients (1 patient présentait un déficit en protéine S, 5 patients présentaient une mutation hétérozygote du Facteur V Leiden et 4 patients une mutation hétérozygote du Facteur II). La négativité de ces examens est classiquement décrite dans la TAO (4, 5), leur recherche ne s'inscrivant que dans le cadre d'un diagnostic différentiel d'une artériopathie du sujet jeune. Une évaluation biologique afin d'éliminer de possibles diagnostics différentiels a été proposée par Mills JL : elle est reproduite en annexe 9.2 à titre indicatif.

Si plusieurs études ont montré le lien entre TVS non-variqueuse et thrombophilie héréditaire (65-67) dans notre population nous ne constatons pas de lien entre TVS et les facteurs de risque recherchés. Les thrombophilies constitutionnelles les plus souvent retrouvées étaient un déficit en protéine S ainsi que des mutations des facteurs V et II ne concernant qu'une petite proportion des patients.

La positivité de 2 patients pour les anticorps anti cardiolipines dans notre étude n'a pas incité les médecins à établir le diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL) En raison du caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons pas pu nous assurer de la positivité à 12 semaines de ces anticorps, ni de la présence d'évènements cliniques significatifs du SAPL au moment de la recherche de ces anticorps. Au vu du faible nombre de patient présentant ces anticorps, nous ne pouvons conclure à une évolution plus sévère des patients, comme cela a pu être décrit précédemment (17).

6.4.2 Explorations ultrasonores

Tous les patients ont bénéficié d'une exploration ultrasonographique aux membres supérieurs ou inférieurs. L'écho doppler artériel reste l'examen de première intention dans le dépistage et le suivi de la TAO. Sa performance diagnostique avec la possibilité de mettre en évidence des artères hélicines a même été récemment décrite (68).

Aux membres supérieurs nous décrivons l'absence d'atteinte proximale et une atteinte prédominante des artères ulnaires (27,9 et 26,1% pour les côtes droits et gauches). Cette exploration échographique fait partie de la description classique de la TAO, avec une artérite distale des artères de moyen et petit calibre (4,5).

Concernant les membres inférieurs, nous rapportons une atteinte prédominante en sous-poplité, correspondant également à la description classique de la TAO (4,5). Nous mettons en évidence une répartition en proportion similaire de l'atteinte d'une ou plusieurs artères. Chez les patients ayant plusieurs artères atteintes, il existe un nombre d'amputation plus important, comme attendu pour l'évolution d'une artérite des membres inférieurs.

6.4.3 Autres explorations morphologiques

Bien que considérée comme un examen de référence pour le diagnostic positif de TAO, nous ne rapportons que 42,3% des patients ayant bénéficié d'une artériographie. Sa réalisation est variable selon les pays: l'équipe japonaise de Sasaki et al (27) réalisait cet examen de façon systématique, alors que Mills JL (10) ne rapporte sa réalisation que dans les situations au diagnostic difficile. Rappelons que l'artériographie n'apporte pas de façon certaine une certitude diagnostique, aucun résultat n'étant pathognomonique de la TAO. Une autre limite à l'artériographie est son caractère invasif, sans bénéfice thérapeutique au vu de la difficulté des prises en charges endovasculaires dans la TAO (52, 53).

Nous observons une tendance dans notre série à la diminution du nombre d'artériographies conventionnelles après 2002 (52,9 vs 37,4% $p=0,08$). Celle-ci peut être expliquée par les techniques nouvelles d'imagerie par tomodensitométrie et résonance magnétique montrant des performances diagnostiques intéressantes dans les artérites des petits et moyens vaisseaux (69-71), n'apportant pas comme l'artériographie de certitude diagnostique. Par ailleurs l'artériographie reste un examen invasif non dénué de complication, ce que ne sont pas les examens IRM et tomodensitométriques (hormis la potentielle irradiation pour ce dernier). Enfin, les critères diagnostiques rapportés en Annexe nécessitent pour la confirmation un angiogramme et non une artériographie systématique, laissant la place au développement des nouvelles techniques d'imagerie.

6.5 Evolution clinique au cours du suivi

Nous observons au cours du suivi 163 événements cliniques significatifs parmi lesquels prédominent les ischémies de membre (64%) et les ulcères (13,5%). Les patients présentant ces événements étaient pour la plupart fumeurs (85%), ce qui est concordant avec les résultats de la littérature montrant que la poursuite du tabagisme est liée à une récurrence et une aggravation des lésions quelle que soit l'origine géographique des patients (4, 22-24). Dans l'étude d'Olin et al (29) seulement 2 patients nécessitaient une amputation après arrêt de l'intoxication tabagique et Mills et al (6) ne rapportaient aucune progression après l'arrêt du tabagisme.

Si le bon pronostic vital a été démontré dans la TAO (6), celle-ci a un impact extrêmement négatif sur la qualité de vie, notamment dans le cadre professionnel avec un taux important de périodes sans travail, d'arrêts de travail ou de nécessité de reclassement professionnel. Les épisodes d'ischémie, d'ostéite, de

thrombose ou d'amputation rythment l'évolution de la maladie tant que le tabagisme persiste, entraînant leur part d'hospitalisation, d'immobilisation et de perte d'autonomie.

Pour rappel, dans le cadre d'un travail collaboratif avec le service de Médecine interne le la Pitié Salpêtrière, Alexandre LE JONCOUR s'intéressera aux facteurs pronostics de la TAO. Ces résultats ne sont pas décrits ici afin d'éviter tout plagiat.

6.6 Comparaison démographique

Nous avons procédé à une comparaison des caractéristiques des patients avant et après 2002. Au cours de la fin du 20ème siècle et jusqu'au début des années 2000, diverses campagnes de santé publique contre le tabagisme ont été mises en place en France par les autorités de santé. Celles-ci comportaient un volet de prévention et d'information sur les risques encourus par les consommateurs et parallèlement une augmentation progressive du prix du tabac par le biais de taxes. Citons encore l'interdiction de fumer dans les lieux publics, diminuant le tabagisme passif mais également et surtout le nombre de fumeurs actifs. Grace à ces diverses campagnes, à la fin du 20ème siècle et jusque 2002 on a pu assister en France à une diminution du tabagisme dans la population globale (de 45 à 33%) mais une part plus importante de fumeuses (de 10 à 25%) et à partir de 2002 à une augmentation chez les jeunes. Après 2002 on notait une stabilité du nombre de fumeurs, permettant une comparaison avant après cette date pertinente au vu de l'importance du tabagisme dans l'initiation et le développement de la TAO.

Dans notre série l'âge moyen au diagnostic était significativement plus élevé pour les patients suivis après 2002 (33,2 +/- 22,2 vs 38,6 +/- 13,4 p= 0,007). Cette évolution à l'âge du diagnostic a été précédemment rapporté par des séries américaines (29) et japonaises (7, 27). Ce changement démographique n'était pas constaté en Pologne (26) avec un âge moyen de 29,5 ans ou en Iran (25), où n'était pas mis en évidence de modification de la consommation de tabac.

Les auteurs des séries américaines (26) et japonaises (7, 26) ont expliqué cette différence de moyenne d'âge par une diminution de la consommation de tabac à la fin du 20ème siècle.

En France, on peut constater au cours du 20ème siècle une diminution globale du tabagisme dans la population, une proportion de femmes fumeuses plus importante et un âge de début plus tardif (59). Ainsi en 1980, 45% des hommes fumaient et en 2000 la proportion s'est réduite à 33%. Dans le même temps le tabagisme chez les femmes est passé de 17 à 21%. Cette évolution s'est modifiée après 2002 avec une stabilité du nombre de fumeurs dans la population ainsi que celui des fumeuses (60). Ces modifications des habitudes de consommation tabagique paraissent expliquer cette évolution allant dans le même sens et du même ordre de grandeur que les pays de niveau de vie comparable.

Dans notre série la consommation moyenne de tabac était de 23 PA. Ce niveau de consommation était comparable à ceux observés dans la littérature (10). Nous n'observons pas de différence significative de niveau de consommation de tabac. Cependant, ces données de consommation globale ne reflètent pas l'âge de début du tabagisme ni l'intensité de celui-ci qui n'ont pu être évaluées dans notre population.

Il n'existait pas dans notre série une différence significative pour la proportion de femmes avant et après 2002. La part croissante des femmes a été décrite dans les années 1980 et 1990 en Amérique du Nord (29) allant jusque 20%, mais non retrouvée dans des séries plus récentes et dans d'autres pays comme la Pologne avec 9% (25), l'Iran avec l'absence de femmes (24), la Turquie avec 6% (44) ou le Japon avec 9,3% (27). Nous retrouvons une proportion de femmes dans la population globale de notre étude équivalente aux données Nord-Américaines. Dans le même temps, en France, la proportion de femmes fumeuses a augmenté durant la fin du 20ème siècle pour se stabiliser au début des années 2000 avec une consommation moins importante que celle des hommes (60). Ces données de consommation peuvent expliquer l'apparent paradoxe de cette répartition.

6.7 Comparaison clinique

Nous retrouvons une atteinte isolée des membres supérieurs significativement plus fréquente après 2002 (34,3% vs 7,8% $p = 0,001$) et une atteinte des membres inférieurs isolée moins fréquente (55,7% vs 74,5% $p < 0,001$). Cette évolution clinique a été décrite en Amérique du Nord (29) ou au Japon (27) mais pas dans d'autres pays comme la Pologne (25), l'Iran (24) ou la Turquie (44). Cette évolution est rapportée par les auteurs comme liée à une diminution de la consommation de tabac. Nos données vont donc dans le sens de ce qui a déjà été décrit dans la littérature pour des pays de même niveau de revenu, avec une atteinte isolée des membres supérieurs plus fréquente, dans le contexte décrit plus haut d'une évolution du tabagisme en France similaire au Japon ou à l'Amérique du Nord.

Le PR était significativement plus fréquent chez les patients au diagnostic porté après 2002 (23.5% versus 52.7% $p=0.0004$) données concordantes avec l'étude de Olin et al (29). De plus, l'augmentation de la consommation de cannabis pourrait être une explication alternative. En effet, un spectre clinique particulier d'artérite similaire à la TAO chez les patients consommant du cannabis a été décrit, avec une prédominance de l'atteinte aux membres supérieurs (12, 13). Dans notre étude, on observait une tendance à une consommation plus importante de cannabis au cours du temps (16% versus 21,2% $p=0.42$). D'autre part, en France au début des années 2000, les données épidémiologiques, en particulier chez les adultes jeunes, montrent une augmentation relative de la consommation de cannabis (72). On peut penser que cette consommation de cannabis peut influencer le mode de présentation initial de la TAO avec une atteinte préférentielle aux membres supérieurs.

Il n'existait pas de différence significative d'évènements thrombotiques veineux (TVS ou TVP) quelle que soit la date de diagnostic dans notre population. Cette absence de différence selon la période étudiée a déjà été décrite précédemment (26, 28) et ne semble donc pas influencée par le mode de consommation tabagique.

Au cours du suivi, il n'existait pas de différence significative en terme d'amputation ou d'évènements cliniques selon la date de diagnostic. Ce constat a déjà été rapporté dans d'autres pays (24, 27). La prise en charge de la TAO reste complexe, mêlant une prise en charge médicamenteuse et une prise en charge addictologique souvent longue et complexe (73). A la fin du 20ème siècle nous ne disposons pas de

nouvelle thérapeutique spécifique de la TAO, la prise en charge somatique reposant sur les mêmes principes que la prise en charge de l'athérosclérose. Une seule molécule a prouvé son efficacité en terme d'amputation, l'Iloprost dans une étude randomisée, confirmée par la suite (42, 44). L'objectif principal du traitement reste le sevrage tabagique le plus précoce possible.

6.8 Limites de l'étude

51 patients ont été recrutés entre 1967 et 2001 et 131 à partir de 2002. Cette différence peut apparaître comme paradoxale au vu des données épidémiologiques montrant une diminution de la prévalence en Amérique du Nord (29) et au Japon (27) au fil du temps. Ces résultats peuvent être expliqués par un recrutement plus important de patients après 2002 par une meilleure connaissance de la maladie, mais aussi par le caractère rétrospectif de l'étude.

Dans notre population, 8% des patients présentaient un facteur de risque cardiovasculaire. Dans la série japonaise de Sasaki et al (2) cette donnée était systématiquement considérée comme un critère d'exclusion. Cependant, au vu de l'évolution des données épidémiologiques, et en particulier l'augmentation de l'âge au diagnostic (29), les équipes Nord-Américaines proposent de considérer que si le diagnostic intervient dans la quatrième ou la cinquième décennie de ne pas exclure le diagnostic systématiquement mais de le considérer si un faisceau d'argument y conduit et notamment en cas d'absence d'atteinte athéromateuse proximale (38, 66).

6.9 Implications cliniques

Plus d'un siècle après sa description originale (1), le diagnostic de TAO reste non consensuel (40) et parfois fait au terme d'une démarche diagnostique difficile (33). Nous avons vu que le spectre clinique de la TAO évolue avec le temps. Nous rapportons donc l'évolution du spectre clinique marqué par un âge

plus élevé et une atteinte plus fréquente aux membres supérieurs. Nous soulignons également l'importance des premiers symptômes pouvant intervenir plusieurs années avant le diagnostic. Nos données peuvent permettre de mieux cerner les patients atteints de TAO afin de mettre en place au plus vite les traitements médicamenteux et non médicamenteux adaptés.

7. CONCLUSION

La comparaison des populations de patients atteints de TAO avant et après 2002 dans 3 services de Médecine Interne en France permet de mettre en évidence un âge moyen plus élevé et une atteinte isolée aux membres supérieurs plus fréquente. Ce changement de spectre clinique apparaît dans les pays à haut niveau de vie et n'est pas retrouvé dans les pays à faible niveau de vie.

Ceci est probablement expliqué par une modification des habitudes de consommation de tabac sans que nous ne puissions mettre en évidence de différence significative du volume consommé chez les patients atteints de TAO. Ce changement de consommation peut être attribué en France à des politiques de santé publique incitant à diminuer le tabagisme dans la population.

Notre travail souligne l'aspect évolutif du spectre clinique de la TAO et les difficultés diagnostiques associées. En l'absence de critères diagnostic consensuels, l'apport de la description épidémiologique peut être une aide au clinicien au quotidien afin de mettre en place une prise en charge adaptée et précoce.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Buerger L. Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1906; 136: 567-80.
2. Von Winiwarter F. Ueber eine eigenthumliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangran des Fusses. *Arch Klin Chir* 1879; 23: 202-26.
3. Lie JT, Mann RJ, Ludwig J. The brothers von Winiwarter, Alexander (1848-1917) and Felix (1852-1931), and thromboangiitis obliterans. *Mayo Clin Proc.* 1979;54(12):802- 7.
4. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2010; 121:1858.

5. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *N Engl J Med.* 21 2000;343(12):864- 9.
6. Mills JL, Taylor LM, Porter JM. BUERGER's disease in the modern era. *Am J Surg.* 1987;154(1):123- 9
7. Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Acta Pathol Jpn.* 1989;39(3):153- 8.
8. Lie JT. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:269.
9. Leu HJ. Early inflammatory changes in thromboangiitis obliterans. *Pathol Microbiol (Basel)* 1975; 43:151.
10. Mills JL, Porter JM. BUERGER's disease (thromboangiitis obliterans). *Ann Vasc Surg.* 1991;5(6):570- 2.
11. Papa M, Bass A, Adar R, et al. Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans: the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 1992; 111:527.
12. Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, et al. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med.* Déc 2010;4(4):191- 6.
13. Martin-Blondel G, Koskas F, Cacoub P, Sène D. Is thromboangiitis obliterans presentation influenced by cannabis addiction? *Ann Vasc Surg.* mai 2011;25(4):469- 73.

14. Guzel E, Topal E, Yildirim A, et al. Targeting novel antigens in the arterial wall in thromboangiitisobliterans. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48:134.
15. Edo N, Miyai K, Ogata S, et al. Thromboangiitis obliterans with multiple large vessel involvement case report and analysis of immunophenotypes. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19:59.
16. Dellalibera-Joviliano R, Joviliano EE, Silva JS, Evora PR. Activation of cytokines corroborate with development of inflammation and autoimmunity in thromboangiitis obliterans patients. *Clin Exp Immunol* 2012; 170:28.
17. Olin JW. Are anticardiolipin antibodies really important in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease)? *Vasc Med.* 2002;7(4):257- 8.
18. Maslowski L, McBane R, Alexewicz P, Wysokinski WE. Antiphospholipid antibodies in Thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) *Vasc Med* 2002; 7:259.
19. Makita S, Nakamura M, Murakami H, et al. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Circulation* 1996; 94:II211.
20. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 2005; 42:107.
21. Chen YW, Nagasawa T, Wara-Aswapati N, et al. Association between periodontitis and anti-cardiolipin antibodies in Buerger disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36:830.
22. Arkkila PET. Thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 27. 2006;1:14.
23. Modagheh M-HS, Kazemzadeh GH, Ravari H, Johari HG, Barzanuni A. BUERGER's disease in the northeast of Iran: Epidemiology and clinical features. *Vascular.* Oct 2015;23(5):519- 24

24. Tavakoli H, Rezaii J, Esfandiari K, Salimi J, Rashidi A. BUERGER's disease: a 10-year experience in Tehran, Iran. *Clin Rheumatol.* mars 2008;27(3):369- 71.
25. Wysokinski WE, Kwiatkowska W, Sapien-Raczkowska B, Czarnacki M, Doskocz R, Kowal-Gierczak B. Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Angiology.* Févr 2000;51(2):141- 50.
26. Małecki R, Zdrojowy K, Adamiec R Thromboangiitis obliterans in the 21st century—A new face of disease *Atherosclerosis* oct 2009;206(2):328- 34
27. Sasaki S, Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. Current trends in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) in women. *The American Journal of Surgery.* avr 1999;177(4):316- 20.
28. Sasaki S, Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease): results of a study conducted by the Intractable Vasculitis Syndromes Research Group in Japan. *Surg Today.* 2000;30(7):600- 5.
29. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Circulation.* nov 1990;82(5 Suppl):IV3- 8.
30. Reny JL, Cabane J. [BUERGER's disease or thromboangiitis obliterans]. *Rev Med Interne.* 1998;19 (1):34- 43.
31. Hartmann P, Mohokum M, Schlattmann P. The association of RAYNAUD syndrome with thromboangiitis obliterans--a meta-analysis. *Angiology.* Mai 2012;63(4):315- 9.

32. Shionoya S, Ban I, Nakata Y, et al. Involvement of the iliac artery in BUERGER's disease (pathogenesis and arterial reconstruction). *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1978; 19:69.
33. Puéchal X, Fiessinger JN, Kahan A, Menkès CJ. Rheumatic manifestations in patients with thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *J Rheumatol.* Août 1999;26(8):1764- 8.
34. Puéchal X, Fiessinger JN Thromboangiitis obliterans or BUERGER's disease: challenges for the rheumatologist *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:192
35. Donatelli F, Triggiani M, Nascimbene S, et al Thromboangiitis obliterans of coronary and internal thoracic arteries in a young woman *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:800 49
36. Lie JT Visceral intestinal 's disease *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl 1:S249
37. Kurata A, Nonaka T, Arimura Y, et al Multiple ulcers with perforation of the small intestine in 's disease: a case report *Gastroenterology* 2003; 125:911
38. Shionoya S Diagnostic criteria of 's disease *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl 1:S243
39. Papa MZ, Rabi I, Adar R A point scoring system for the clinical diagnosis of 's disease *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:335 – 9
40. Mills JL BUERGER's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy *Semin Vasc Surg* Sept 2003;16(3):179- 89
41. Kröger K BUERGER's disease: What has the last decade taught us? *Eur J Intern Med* juill 2006;17(4):227- 34
42. Borner C, Heidrich H Long-term follow-up of thromboangiitis obliterans *Vasa* 1998;27:80–6

43. Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, et al Long-term survival and amputation risk in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2410–1
44. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I Clinical and social consequences of BUERGER's disease *J Vasc Surg* janv 2004;39(1):176- 80
45. Fiessinger JN, Schafer M Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans: the TAO Study *Lancet* 1990;335:555–7
46. Bozkurt AK, Köksal C, Demirbas MY, et al A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of BUERGER's disease *Int Angiol* 2006; 25:162
47. Bozkurt AK, Cengiz K, Arslan C, et al A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of BUERGER's disease: a prospective analysis of 150 patients *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19:120
48. De Haro J, Acin F, Bleda S, Varela C, Esparza L Treatment of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) with bosentan *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:5
49. Kim HJ, Jang SY, Park JI, et al Vascular endothelial growth factor-induced angiogenic gene therapy in patients with peripheral artery disease *Exp Mol Med* 2004; 36:336
50. Idei N, Soga J, Hata T, et al Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation reduces long-term major amputation risk in patients with critical limb ischemia: a comparison of atherosclerotic peripheral arterial disease and BUERGER's disease *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4:15
51. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease metaanalysis and systematic review of the literature *Atherosclerosis* 2010; 209:10

52. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia *Am Heart J* 2008; 156:1010
53. Motukuru V, Suresh KR, Vivekanand V, et al Therapeutic angiogenesis in BUERGER's disease (thromboangiitis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells *J Vasc Surg* 2008; 48:53S
54. Sayin A, Bozkurt AK, Tüzün H, et al Surgical treatment of BUERGER's disease: experience with 216 patients *Cardiovasc Surg* 1993; 1:377
55. Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, et al Role of infrainguinal bypass in BUERGER's disease: an eighteen-year experience *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:186
56. Graziani L, Morelli L, Parini F, et al Clinical outcome after extended endovascular recanalization in BUERGER's disease in 20 consecutive cases *Ann Vasc Surg* 2012; 26:387
57. Hussein EA, el Dorri A Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated BUERGER's disease: early trials *Int Surg* 1993; 78:54
58. Nakajima N The change in concept and surgical treatment on BUERGER's disease—personal experience and review *Int J Cardiol* 1998;66(Suppl 1):S273 – 80
59. Ates A, Yekeler I, Ceviz M, et al One of the most frequent vascular diseases in northeastern of Turkey: Thromboangiitis obliterans or BUERGER's disease (experience with 344 cases) *Int J Cardiol* 2006; 111:147
60. Chander J, Singh L, Lal P, et al Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy for BUERGER's disease: a novel technique *JLS* 2004; 8:291 100

61. Watarida S, Shiraishi S, Fujimura M, et al Laparoscopic lumbar sympathectomy for lower-limb disease *Surg Endosc* 2002; 16:500
62. Evolution des achats de tabac et de boissons alcoolisées, Comptes nationaux, base 2000, INSEE
63. Tavakoli H, Rezaii J, Esfandiari K, et al BUERGER's disease: a 10-year experience in Tehran, Iran *Clin Rheumatol* 2008; 27:369
64. Fazeli B, Modagheh H, Ravrai H, Kazemzadeh G Thrombophlebitis migrans as a footprint of BUERGER's disease: a prospective-descriptive study in north-east of Iran *Clin Rheumatol* janv 2008;27(1):55- 7
65. Lucchi G, Bilancini S, Tucci S, Lucchi M Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia *Phlebology* 2017;268355517690643
66. Milio G, Siragusa S, Minà C, Amato C, Corrado E, Grimaudo S, et al Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins *Thromb Res* 2008;123(2):194- 9
67. Karathanos C, Exarchou M, Tsezou A, Kyriakou D, Wittens C, Giannoukas A Factors associated with the development of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins *Thromb Res* 2013;132(1):47- 50
68. Fujii Y, Soga J, Hidaka T, Hata T, Idei N, Fujimura N, et al Color doppler flows of corkscrew collaterals in Thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) using color duplex ultrasonography *J Am Coll Cardiol* 21 juin 2011;57(25):2539

69. Dimmick SJ, Goh AC, Cauzza E, Steinbach LS, Baumgartner I, Stauffer E, et al Imaging appearances of 's disease complications in the upper and lower limbs *Clinical Radiology* Déc 2012;67(12):1207- 11
70. Razek AAKA, Saad E, Soliman N, et al Assessment of vascular disorders of the upper extremity with contrast-enhanced magnetic resonance angiography: pictorial review *Jpn Radiol* 2010;28:87e94
71. Sheehan JJ, Fan Z, Davarpanah AH, et al Nonenhanced MR angiography of the hand with flow-sensitive dephasing-prepared balanced SSFP sequence: initial experience with systemic sclerosis *Radiology* 2011;259:248e56
72. Evolution de la consommation de cannabis, Comptes nationaux, base 2000, INSEE
73. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y Decrease in prevalence of BUERGER's disease in Japan *Surgery* 1998;124:498 – 502

9. ANNEXES

9.1 Critères diagnostics

9.1.1 Critères de Shionoya

- Smoking history
- Onset of the disease before the age of 50 years
- Infrapopliteal arterial occlusive disease (either upper limb involvement or phlebitis migrans)
- Absence of atherosclerotic risk factors other than smoking

Tous les critères doivent être remplis pour porter le diagnostic de TAO

9.1.2 Critères de Papas

<u>Positive criteria</u>		
Age at onset	<30/30–40 years	+2/+1
Foot claudication	Present/by history	+2/+1
Upper extremity involvement	Symptomatic/asymptomatic	+2/+1
Migrating superficial vein thrombosis	Present/by history only	+2/+1
Raynaud syndrome	Present/by history only	+2/+1
Angiography, biopsy	Both typical/either	+2/+1
<u>Negative criteria</u>		
Age at onset	45–50/>50 years	-1/-2
Sex, smoking	Female/nonsmoker	-1/-2
Location	Single limb/not in lower extremity	-1/-2
Absent pulses	Brachial/femoral	-1/-2
Arteriosclerosis, diabetes, hypertension, hyperlipidemia	Discovered later 5–10/2–5 years	-1/-2

9.1.3 Critères du ministère de la santé japonais

Diagnostic criteria for thrombangiitis obliterans in Japan :

1. Clinical manifestations (mandatory: at least one or two of the following)

- 1) Coldness, paresthesia, RAYNAUD's symptoms in the distal upper or lower extremities
- 2) Intermittent claudication
- 3) Rest pain in the feet or hands
- 4) Painful digital ulceration or gangrene
- 5) Migratory superficial phlebitis

2. Physical tests (mandatory: at least one or two of the following)

- 1) Decreased skin temperature in the upper/lower extremities or in the toe or fingertip
- 2) Absent distal pulses associated with preserved proximal pulses

3) Decrease in the ankle pressure index with measurements of arterial Doppler pressure

3. Laboratory tests

In patients with TAO, routine laboratory tests are usually normal.

4. Arteriogram (mandatory: at least one or two of the following)

1) Multiple, segmental occlusion in the distal artery (beyond the knee or elbow)

2) Chronic arterial occlusion secondary to the extension of thrombus

3) No evidence of arteriosclerosis, such as calcification of the arterial wall

4) Tapering, abrupt occlusions, tortuosity of affected vessels

5) Collateral arteries have a corkscrew or tree root appearance

5. No other vasculopathy (mandatory) Vascular disease to be ruled out:

1) Arteriosclerosis obliterans

2) Traumatic arterial thrombosis

3) Popliteal arterial entrapping syndrome

4) Occlusive vasculopathy due to systemic lupus erythematosus or scleroderma diffusum

5) Vasculo–Behcet’s disease

9.2 Examens biologiques proposés selon Mills JL

Table 3. Suggested Diagnostic Evaluation of Buerger's Disease

Routine

Complete blood count, platelet count

Liver and renal function tests; urinalysis

Fasting blood glucose

Lipid profile

Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)

Autoimmune screen:

Erythrocyte sedimentation rate (ESR Westergren))

Rheumatoid factor (RF)

Antinuclear antibody (ANA)

Anticentromere antibody and Scl 70 (serologic markers for CREST and scleroderma, respectively)

Hypercoagulable state screen:

Protein C, S, and Antithrombin III levels

Antiphospholipid antibody

Factor V Leyden

Hand radiographs in patients with upper extremity lesions (to exclude calcinosis)

Segmental arterial Doppler waveforms and pressures with toe and finger plethysmography

In selected cases:

Nielsen digital hypothermic challenge test (Raynaud's evaluation)⁴²

Arteriography

Biopsy (rarely practical)

9.3 Article soumis

Did clinical spectrum of thromboangiitis obliterans change during the past forty years in France?

SOUDET S (1), LE JONCOUR A (2), QUEMENEUR T (3), MAILLARD H (1), KOSKAS F (4,6), HACHULLA E (1,5), CACOUB P (2,6), HATRON PY (1,5), SAADOUN D (2,6), LAMBERT M (1,5)

1. Department of Internal Medicine, CHRU Lille, France
2. Department of Internal Medicine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Department of Nephrology and Internal Medicine, Valenciennes hospital, France
4. Department of Vascular Surgery, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
5. Faculty of Medicine Lille 2, Lille University, France
6. Faculty of Medicine, Pierre et Marie Curie University, Paris, France

Correspondance to :

Marc LAMBERT, MD, PhD, Internal Medicine Department, Hôpital HURIEZ, CHRU LILLE, 59035 LILLE cedex.

Telephone: + 33 3 20 44 42 96 ; Fax: + 33 3 20 44 54 59

Email: marc.lambert@chru-lille.fr

Keywords : tobacco, cannabis, thromboangiitis obliterans, venous thrombosis, public health policy

Summary :

Introduction :

Thromboangiitis Obliterans (TAO), also known as BUERGER's disease, is an inflammatory disease that affects usually small and medium-sized arteries of upper and lower limbs in young smokers. Previous studies demonstrated that spectrum of patients with TAO changed in the 80s: the male-to-female ratio

was decreasing, older patients were diagnosed and upper limb involvement was more common. In 2002 in France, tobacco consumption decreased in relation with public health policy. The aim of our study was to assess the changing clinical spectrum of TAO in France during the past forty years and its relation with tobacco and cannabis use.

Methods :

All consecutive patients fulfilling TAO's criteria between January 1967 and January 2016 were retrospectively included in 3 departments of Internal Medicine. We made a comparison of patient's characteristics for those diagnosed after and before 2002. Student-t test was used to compare means and chi-square test (or fisher test if needed) for categorical data. All tests were two-tailed and a $p = 0.05$ was considered statistically significant.

Results :

141 men (77.9%) and 41 women (22.5%) were included. Sex ratio (Male/Female) was 3.4. At diagnosis the mean age was 37.7 ± 13 years. At diagnosis, 16 patients had a deep venous thrombosis (8.8%) and 39 a superficial venous thrombosis (21.4%). Patients diagnosed before 2002 were older (33.2 ± 22.3 vs 38.6 ± 13.4 $p = 0.007$). Less frequent isolated upper limb involvement (7.8% vs 34.3% $p = 0.001$) was present in patients diagnosed before 2002. More isolated lower limb involvement (74.5 % vs 55.7 % $p < 0.001$) was present before 2002.

Discussion :

Comparison of clinical characteristics at onset showed that TAO manifestations evolve during those past forty years with a new clinical spectrum of TAO. We hypothesize that public health policies have induced this change by decreasing tobacco consumption. Increased cannabis consumption could also explain partially those differences.

Introduction : Thromboangiitis Obliterans (TAO), also known as BUERGER's disease, is an inflammatory disease that affects usually small and medium-sized arteries of upper and lower limbs in

young smokers (1). Superficial venous thrombosis is also described as a clinical manifestation of the disease. The strong association with tobacco is well described (2).

The prevalence of TAO among patients with peripheral arterial disease has a geographic distribution (3). Studies from United States of America (USA) showed that spectrum of patients with TAO changed in the 80's in that the male-to-female ratio was decreasing; older patients were diagnosed and upper-extremity involvement was more common (4) but was not confirmed by Wysokinski WE et al in Poland (5) and Tavakoli H et al in Iran (6). This changing clinical spectrum was explained by tobacco consumption decrease but not by imaging progress. Cannabis use could also influence the age at onset of disease and clinical presentation (7). In 2002, in France, a decline in tobacco consumption was reported, because of tobacco taxes increase and public health policy to discourage smoking (8). Increased cannabis consumption was also reported (9,10).

The aim of our study was to assess the changing clinical spectrum of TAO the past forty years by evaluation of clinical and epidemiological characteristics of TAO's patients followed in 3 departments of Internal medicine in France.

Methods : All consecutive patients fulfilling TAO's criteria between January 1967 and January 2016 and followed in 3 departments of Internal Medicine were retrospectively included. We defined TAO disease according to Shionoya criteria (11) (table 1). Following data were reviewed from medical charts and patient's questionnaire: age, sex, gender, Body Mass Index, geographical origin, tobacco or cannabis consumption, cardiovascular risk factors, previous clinical history, clinical examination at diagnosis, treatment and outcome.

Cardiovascular risk factors were reported as arterial hypertension, cardiovascular family history, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Clinical presentation at diagnosis was classified as isolated upper limb involvement, isolated lower limb involvement or associated (upper and lower limb) involvement. We asked patients for presence of

RAYNAUD's phenomenon, superficial venous thrombosis, deep vein thrombosis or other symptoms at diagnosis.

Vascular imaging included vascular doppler ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography or aorto-arteriography. Results of vascular doppler ultrasound were classified according to the involvement side (left or right), the limb (upper or lower) and the artery: subclavian, axillary, ulnar and radial for upper limb and external iliac, femoral, tibial anterior, tibial posterior or fibular for lower limb.

Data were expressed as percentage or as means \pm SD. We carry out a comparison of patient's characteristics for those diagnosed after and before 2002 in relation with the evolution of health public policies and decreasing tobacco consumption level (10).

Student-t test was used to compare means and chi-square test (or fisher test if needed) for categorical data. All tests were two-tailed and a $p = 0.05$ was considered statistically significant.

Results : 141 men (77.5%) and 41 women (22.5%) were included. Male/female sex ratio was 3.4. At diagnosis the mean age was 37.7 ± 13 years for overall population. The average time between first symptoms and diagnosis was 2.5 ± 3.4 years. At diagnosis, 181 patients were currently tobacco smokers (99.4%) and 36 patients were currently cannabis smokers (19.8%). Isolated massive passive smoking was reported in one patient: his wife was daily current smoker and he had professional exposition. Passive smoking associated with current daily smoker was reported in 12 patients (6.6%). The average tobacco consumption was 23.1 ± 14.6 pack-years.

At diagnosis, 16 patients had a history of deep venous thrombosis (8.8%) and 39 a history of superficial venous thrombosis (21.4%). RAYNAUD's phenomenon was present in 81 patients (44.5%). Isolated upper limb involvement was reported in 49 patients (26.9%) and lower limb in 111 (61%). Both upper and lower limb involvements were reported in 22 patients (12.1%). All clinical and demographic characteristics are detailed in table 2.

The mean follow up was 5.81 +/- 6.6 years. For overall population, 37 patients (20.3%) had one or more amputation. Women's rate was 12.2% and men's rate was 22.7%. There was no significantly difference of amputation rate for the sex (12.2% vs 22.7% p= 0,2). During follow up, there were 53 amputations. 45 amputations (85%) were performed while patients continuing to smoke, and 8 (15%) after quit smoking. 26 (49%) amputations of toe, 6 (11,3%) transmetatarsal amputations, 8 (15,1%) amputations below knee, 5 (9,4%) amputations above knee and 8 (15,1%) amputations of fingers were performed.

Blood samples were ordered for immunological screening in 151 patients (83%). Immunological screening was positive in 2 patients: One patient had antinuclear antibodies at 1/1280 without specificity and without clinical symptoms evocative of autoimmune disease. One patient had anti SSa antibody without documented sjögren's syndrome.

111 patients underwent a vascular doppler ultrasound of the upper limbs. At upper limbs, there was no involvement of the sub-clavian or axillary artery at the right or left side for all patients. At right side, there was no involvement of the brachial artery, 15 patients (13.5%) had a radial artery involvement, 31 patients (27.9%) had an ulnar artery involvement. At left side there was a brachial artery thrombosis in one patient (0.9%), 14 patients (12.6%) had a radial artery involvement and 29 (26.1%) had an ulnar artery involvement.

145 patients underwent a vascular doppler ultrasound of the lower limbs. At lower limbs, there was no involvement of iliac arteries at right side, There was iliac artery involvement at the left side for 2 patients (1.4%).

At right side 9 patients (6.2%) had a femoral artery involvement, 10 patients (6.9%) a popliteal involvement, 55 patients (37.9%) a tibial anterior artery involvement, 67 patients (46.2%) a tibial posterior involvement and 50 patients (34.5%) a fibular artery involvement. 25 patients (17.2%) had an involvement of the three arteries of the calf, 29 patients (20%) an involvement of 2 arteries. 13 patients (9%) an associated involvement of the tibial anterior and the tibial posterior arteries, 13 patients (9%) an associated involvement of the fibular and tibial posterior artery and 3 patients (2%) an associated involvement of tibial anterior and fibular artery.

At left side 11 patients (7.6%) had a femoral artery involvement, 17 patients (11.7%) a popliteal involvement, 63 patients (43.4%) a tibial anterior involvement, 65 patients (44.8%) a tibial posterior involvement and 48 patients (33.1%) a fibular artery involvement. 28 patients (19.3%) had an involvement of the three arteries of the calf and 29 patients (20%) an involvement of two arteries. 16 patients (11%) had an associated involvement of the tibial anterior and the tibial posterior arteries, 8 patients (5.5%) an associated involvement of the fibular and tibial posterior artery and 5 patients (3.4%) an associated involvement of tibial anterior and fibular artery.

40 patients had involvement of three arteries of the calf, 12 of them (30%) had an amputation. 45 patients had involvement of two arteries of the calf, 5 of them (11.1%) had an amputation. 60 patients had involvement of one or no artery, 8 of them (13.3%) had an amputation.

Computed tomography angiography was performed in 27 patients (14.8%). Angiography was performed in 76 patients (42.3%). Magnetic resonance angiography was performed in 13 patients (7.1%). Before 2002, angiography was performed in 27 patients (52.9%) and in 49 patients (37.4%) after 2002 ($p=0.08$). No magnetic resonance angiography was performed before 2002.

Between 1967 and 2001 51 patients were diagnosed and 131 between 2002 and 2016. Comparison between patients with an onset of disease before or after 2002 showed that patients after 2002 were older with a significantly difference of mean age (33.2 ± 22.2 vs 38.6 ± 13.4 $p=0.007$). There was no statistically difference in women's proportion (17.6 versus 24.4 $p=0.22$). A more frequent isolated upper limb involvement (34.3% vs 7.8% $p=0.001$) and a less frequent lower limb involvement (55.7% vs 74.5% $p<0.001$) was present in patients with onset of disease after 2002. RAYNAUD's phenomenon was more frequent in patients diagnosed after 2002 (23.5 vs 52.7% $p=0.0004$). There was no difference in proportion of DVT or SVT in patients diagnosed before and after 2002 (respectively 5.9% vs 9.9% $p=0.48$ and 21.6% vs 21.4% $p=0.63$). Cannabis consumption was not different in patients (16% vs 21.4% $p=0.42$). All results are summarized in table 3. Before 2002, 8 patients had an amputation (15.7%) and, after 2002, 29 patients had an amputation (22.1%). There was no statistically difference (15.7% vs 22.1% $p=0.5$) among diagnosis time.

Discussion :

The aim of this study was to evaluate the clinical spectrum of TAO these past forty years in three French Internal medicine departments. 182 patients were included between 1967 and 2016. Patients diagnosed after 2002 were older and have a significantly more frequent isolated upper limb involvement. Patients diagnosed before 2002 had a significantly more frequent isolated lower limb involvement. We did not found a difference in sex ratio. Our study population was composed by 22.5 % of women and the mean age was 37.7 +/- 13 years. These findings are similar to the population studied by Olin et al (4) in the US in the late 20th century with a mean age of 42 years and a percentage of 23% of women. In Poland, Wysokinski WE et al (5) described a population with 9% of women and a mean age of 29 years in the 90's. In Iran, Tavakoli H et al (6) described a population without women and a mean age of 40.5 years. Our population is consistent with a geographic distribution of TAO: In North America and Western Europe patients are older and there is a more important part of women than in Iran or Poland (5,6). These demographic differences seem to be explained by tobacco consumption with a decreasing tobacco consumption in overall population in Western Europe and North America but not in some other countries (13,14). Tobacco's decreased consumption can be related in Western Europe and North America to health public policy as in France (8) in the late 20th century and the 21th century.

At diagnosis, isolated upper limb involvement was reported in 49 patients (26.9%), lower limb involvement in 111 patients (61%) and both upper and lower limb involvements in 22 patients (12.1%). Our results are consistent with previous large cohort studies describing a majority of TAO's patient with isolated lower limb involvement. In Japan (14,15) there was 5.1% of patients with isolated upper limb involvement and 74.7% of isolated lower limb involvement. In North America (4) there was 28% of patients with upper limb involvement and 46% of patients with isolated lower limb involvement.

A history of superficial vein thrombosis was frequently described in our patients (21.4%) as classically described in TAO (1). Frequency in our study was comparable to Olin et al (4) which reported a proportion of 38%. There was no significant difference of rate of deep vein or superficial vein thrombosis

among diagnosis time in our cohort, which is consistent with previous studies that reported a constant rate of vein thrombosis (4,5).

We report an amputation rate of 20.3%. In the study of Olin et al (4) the amputation rate was 27% and Mills et al (12) reported an amputation rate of 30%. We described 49% amputations of toe, 11.3% of transmetatarsal, 15.1% of below knee and 9.4% of above knee. This is consistent with the study of Olin et al. who reported 33% amputations of toe, 10% of transmetatarsal, 36% of below knee and 5% of above knee.

Immunological screening was negative in 83% of our patients, consistent with TAO's definition. Samples for thrombophilia were also negative as expected in TAO (1).

We report the arterial involvement of TAO as a predominant involvement of the ulnar artery at the upper limbs. This is consistent with Sasaki et al (16) who described the ulnar artery as more frequently involved in upper limbs. At the lower limbs we report that the more frequently involvement is the tibial anterior and tibial posterior arteries as previously described by Sasaki et al (16).

In our study, there was more frequently amputations in patients with an involvement of 2 or 3 arteries of the calf than patients with an involvement of one or no artery involvement.

Although considered as the gold standard for diagnosis, in our study, only half of patients underwent arteriography (42.3%) If all patients of Sasaki et al (15, 16) underwent an arteriography, arteriography was only performed in selected patients in cases of diagnosis challenge in the paper of Mills JL (19). Moreover arteriography is not mandatory for diagnosis in most of diagnostic criteria (11, 17, 18).The tendency difference of rate of angiography between patients diagnosed before and after 2002 (52.9 vs 37.4% $p=0.08$), could be explained by the development of new imaging modalities as magnetic resonance angiography, which demonstrates its potential diagnostic value in small vessel diseases (20, 21).

In the 20th century in France, public health authorities have carried education campaigns to reduce tobacco consumption. French government developed different tobacco's control policies as restrictions in public places and workplaces, bans on advertising and promotion and cessation services that were

effectiveness (22,23). We decided to compare population's characteristics with a border of 2002 because tobacco's consumption decreased until this year (8).

The mean age at onset of disease is significantly older for patients with onset after 2002 (33.2 +/- 22.2 vs 38.6 +/- 13.4 p= 0.007). Olin et al (4) reported this clinical change in 90's in North America which was also reported in Japan (16). This change was not reported in studies in Poland (5) or Iran (6). This geographic distribution seems to be explained by different tobacco's habits. The mean age increase in countries where there is a decrease of tobacco consumption. These past forty years, in France, tobacco consumption decreased, particularly in the youth (8), which could delay the diagnosis.

A more frequent isolated upper limb involvement (34.3% vs 7.8%; p = 0.001) and a less frequent lower limb involvement (55.7% vs 74.5%; p<0.001) was present in patients with onset of disease after 2002. This clinical spectrum has been previously described by Olin et al (4) in North America, but not in others countries as Poland (5) and Iran (6). These differences of clinical spectrum seem to be related to the change of tobacco habits. In France, evolution of tobacco consumption decreased until 2002 (8) which is similar to North America's consumption (4).

RAYNAUD's phenomenon was significantly more frequent in the patients with onset after 2002 (23.5 versus 52.7 p=0.0004). It takes part of the upper limb involvement as described by Olin et al (4) which has already been described to be more frequent in patients diagnosed recently (12) . Although the prevalence rate of TAO declined in North America (24) and Japan (25) we recruited more patients between 2002 and 2016 than between 1967 and 2001 that could be explained by the retrospective design of our study.

Almost a century after original description of TAO, there is still no consensus about its diagnostic criteria (24). In 1996, Papa et al. (18) recommended using a scoring system, in 1998 Shionoya et al (11) reported diagnostic criteria with exclusion of other arteriosclerotic risk factors than smoking. Our study underlines the changing face of TAO and the difficulty of diagnosis. A better description of clinical spectrum could help clinician to make the right diagnosis.

In 2003, Mills et al (12) reported alternative diagnostic criteria excluding arteriosclerotic risk factors. In contrast to the criteria given, risk factors of arteriosclerosis do not automatically exclude TAO. TAO has been previously found in cases of diabetes mellitus and hypercholesterolemia (26). In our study, we did not systematically exclude patients with cardiovascular risk factors because of the high prevalence of patients in 4th or 5th decade of life as suggested by Kroger (27).

In cannabis consumers a specific clinical arteritis spectrum has been described by Martin Blondel G et al (7), with a predominant upper limb involvement. In our study, there was a tendency of increase of cannabis consumption in patients with onset of disease after 2002 (16% versus 21.2% $p=0.42$). Epidemiological data from french population revealed a younger age of consumption of cannabis (9), which could increase the duration of cannabis consumption of patients with an onset of disease after 2002. We hypothesize that increased duration of cannabis consumption in TAO's patients could explain a different clinical spectrum as a more frequent isolated upper extremity described in our study.

There was no difference in women's prevalence in our study among diagnosis time. The increased part of women in TAO's patients was described in North America in last 20th century. It seems has risen from the increasing spread of smoking habit in this population (4). In France, epidemiological data (8) showed that the women habits did not change these past twenty years.

Conclusion :

Between 1967 and 2016 in France, TAO patients are older and have a more frequent isolated upper limb involvement. This changing clinical spectrum is related to geographic distribution which could be explained by differences in tobacco and cannabis consumption in last forty years. Our study underlines the changing face of TAO. TAO's diagnosis is challenging and epidemiological data are needed in the absence of consensus of diagnostic criteria.

Table 1 : Shionoya criteria

Shionoya criteria (3)

Smoking history

Onset of the disease before the age of 50 years

Infrapopliteal arterial occlusive disease (either upper limb involvement or phlebitis migrans)

Absence of atherosclerotic risk factors other than smoking

All criteria must be fulfilled to establish diagnosis

Table 2 : Demographic and clinical characteristics at diagnosis (%)

Characteristics	Number (%)
Men	141 (77.5)
Women	41 (22.5)
Mean Age (years)	37.7 +/- 13
Cannabis consumption	36 (19.8)
SVT	39 (21.4)
DVT	16 (8.8)
RAYNAUD's Phenomenon	81 (44.5)
Hypertension	16 (8.8)
Familial history	14 (7.7)
Diabetes mellitus	2 (1.1)
Hypercholesterolemia	16 (8.8)
Intermittent claudication	45 (24,7%)
Limb ischemia	125 (69,8%)
Upper limb involvement	49 patients (26,9%)
Under limb involvement	111 patients (61%).
Associated involvement	22 patients (12,1%)

Legend : SVT : superficial vein thrombosis, DVT : deep vein thrombosis, VDU : Vascular Doppler
Ultrasound

Table 3 : Comparison of initial characteristics between patients diagnosed before and after 2002

	1967 - 2002	2002 - 2016	p
Women (%)	17.6	24.4	0.22
Mean Age +/- SD (Years)	33.2 +/- 22.3	38.6 +/- 13.4	0.007
Cannabis consumption (%)	16	21.4	0.42
Isolated Upper limb involvement (%)	7.8	34.3	0.001
Isolated Lower limb involvement (%)	74.5	55.7	< 0.001
Associated (%)	17.6	9,9	0.53
DVT (%)	5.9	9.9	0.48
SVT (%)	21.6	21.4	0.63
RAYNAUD's phenomenon (%)	23.5	52.7	0.0004

Legend : SVT : superficial vein thrombosis, DVT : Deep vein thrombosis, Associated : lower and upper limb involvement.

References :

1. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *N Engl J Med*. 2000;343(12):864-869.
2. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*. 2010;121(16):1858-1861.
3. M. Cachovan, "Epidemiologic und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans," in *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter-BUERGER*, H. H. Stuttgart, Ed., pp.31–36, Germany Georg Thieme, 1988.
4. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Barthlomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Circulation*. 1990;82(5 suppl):IV3-IV8.
5. Wysokinski WE, Kwiatkowska W, Sapien-Raczkowska B, Czarnacki M, Doskocz R, Kowal-Gierczak B. Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease). *Angiology*. 2000;51(2):141–50.
6. Tavakoli H, Rezaii J, Esfandiari K, Salimi J, Rashidi A. BUERGER's disease: a 10-year experience in Tehran, Iran. *Clin Rheumatol*. 2008;27(3):369–71.
7. Martin-Blondel G, Koskas F, Cacoub P, Sène D. Is thromboangiitis obliterans presentation influenced by cannabis addiction? *Ann Vasc Surg*. 2011;25(4):469–73.
8. Evolution des achats de tabac et de boissons alcoolisées, Comptes nationaux, base 2000, INSEE.
9. Evolution de la consommation de cannabis, Comptes nationaux, base 2000, INSEE.
10. Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, et al. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med*. 2010;4(4):191–6.
11. Shionoya S: Diagnostic criteria of BUERGER's disease. *Int J Cardiol* 66:S243-245, 1998 (suppl)
12. Mills JL. BUERGER's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg*. 2003;16(3):179–89.
13. Małeckı R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century—A new face of disease. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):328–34.
14. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med*. 1992;93(suppl 1A):8S–12S.
15. Sasaki S, Sakuma M, Kunihara T, Yasuda K. Current trends in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease) in women. *The American Journal of Surgery*. 1999 Apr;177(4):316–20.

16. Sasaki S, Sakuma M, Kuniyama T, Yasuda K. Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (BUERGER's disease): results of a study conducted by the Intractable Vasculitis Syndromes Research Group in Japan. *Surg Today*. 2000;30(7):600–5.
17. Lazarides MK, Georgiadis GS, Papas TT, Nikolopoulos ES. Diagnostic criteria and treatment of BUERGER's disease: a review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006;5(2):89-95.
18. Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of BUERGER's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:335e9.
19. Mills JL, Taylor LT, Porter JM: BUERGER's disease in the modern era. *Am J Surg* 54:123-129, 1987
20. Razeq AAKA, Saad E, Soliman N, et al. Assessment of vascular disorders of the upper extremity with contrast-enhanced magnetic resonance angiography: pictorial review. *Jpn Radiol* 2010;28:87e94.
21. Sheehan JJ, Fan Z, Davarpanah AH, et al. Nonenhanced MR angiography of the hand with flow-sensitive dephasing-prepared balanced SSFP sequence: initial experience with systemic sclerosis. *Radiology* 2011;259:248e56.
22. Baha M, Boussadi A, Le Faou A-L. French smoking cessation services provide effective support even to the more dependent. *Prev Med*. 2016;90:34- 8.
23. Hu Y, van Lenthe FJ, Platt S, Bosdriesz JR, Lahelma E, Menvielle G, et al. The Impact of Tobacco Control Policies on Smoking Among Socioeconomic Groups in Nine European Countries, 1990-2007. *Nicotine Tob Res*. 2016;
24. Lie JT. The rise and fall and resurgence of thromboangiitis obliterans. *Acta Pathol Jpn* 1989;39:153 – 8.
25. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Decrease in prevalence of BUERGER's disease in Japan. *Surgery* 1998;124:498 – 502.
26. Fujii Y, Ohmura Y, Takeuchi R, Morimoto S, Uchida H, Hayashi K, et al. BUERGER's disease in a middle-aged woman with diabetes mellitus. A case report. *Angiology* 1996;47:97 – 102
27. Kröger K. BUERGER's disease: What has the last decade taught us? *Eur J Intern Med*. 2006 Jul;17(4):227–34.

AUTEUR : Nom : Soudet **Prénom :** Simon

Date de Soutenance : 12 avril 2017

Titre de la Thèse : Le spectre clinique de la maladie de BUERGER a t-il évolué au cours des quarante dernières années?

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : DES de Médecine Interne

DES + spécialité : Médecine Interne + Médecine Vasculaire

Mots-clés : Tabac, Cannabis, Thromboangéite oblitérante, thrombose veineuse, santé publique

Résumé : Le spectre clinique de la maladie de BUERGER a t-il évolué au cours des quarante dernières années ?

Contexte : La maladie de BUERGER ou thromboangéite oblitérante (TAO) est une maladie vasculaire rare des artères de petit et moyen calibre atteignant classiquement des hommes jeunes fumeurs. A la fin du 20ème siècle plusieurs études ont montré que le spectre clinique se modifiait avec un ratio hommes/femmes moins élevé, un âge de début des symptômes plus tardif ainsi qu'une atteinte plus fréquente aux membres supérieurs. En France, à la fin du 20ème siècle et au début du 21ème la consommation de tabac a diminué à la faveur de politiques de santé publique volontaristes.

Méthode : Nous avons recueilli de façon rétrospective les données démographiques, cliniques et paracliniques des patients suivis pour une maladie de BUERGER dans 3 services de Médecine interne français entre janvier 1967 et janvier 2016. Une comparaison des spectres cliniques a été réalisée entre les patients diagnostiqués avant et après 2002. Le test t de Student était utilisé pour comparer les moyennes et le chi-2 pour les variables qualitatives.

Résultats : 141 hommes (77,9%) et 41 femmes (22,5) ont été inclus. Le sexe ratio était à 3,4. Au diagnostic, l'âge moyen était de 37,7 +/- 13 ans. 16 patients présentaient une thrombose veineuse profonde (8,8%) et 39 (21,4%) une thrombose veineuse superficielle. Après 2002, la moyenne d'âge était plus élevée (33,2 +/- 22,3 vs 38,6 +/- 13,7 p=0,007). Les patients avec un diagnostic après 2002 présentaient plus souvent une atteinte isolée aux membres supérieurs (34,3% vs 7,8% p = 0,001) et ceux au diagnostic avant 2002 une atteinte isolée plus fréquente aux membres inférieurs (55,7 % vs 74,5 % p< 0,001).

Conclusion : Nous constatons que le spectre clinique a évolué en France comme dans les autres pays de même niveau de développement. Le moteur de ce changement pourrait être la modification des habitudes de consommation de tabac, suite aux interventions de santé publique pour réduire sa consommation. Ce constat permet de mieux identifier et cibler le traitement des patients atteints. Cependant nous ne constatons pas au cours de ces dernières années une modification significative du pronostic.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Yves Hatron, PU-PH

Assesseurs :

Madame le Professeur Marie Antoinette Sevestre, PU-PH,

Monsieur le Professeur Eric Hachulla, PU-PH,

Monsieur le Professeur Marc Lambert, PU-PH (Directeur de Thèse)