

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

L'artérite des membres inférieurs dans le diabète

RÉSUMÉ : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), complication grave du diabète, est le principal facteur de risque d'amputation majeure. L'AOMI est particulièrement fréquente chez les patients à haut risque cardiovasculaire (20 à 30 % des patients coronariens présentent une AOMI) et 50 % des patients diabétiques de type 2 présentent une AOMI.

La prise en charge de l'AOMI chez le patient diabétique est un problème majeur de santé publique, avec des conséquences parfois tragiques pour le patient.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent dans le plus grand nombre de cas de dépister l'AOMI. La lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, dyslipidémie, HTA, hyperglycémie) et les procédures de revascularisation, le cas échéant, sont les bases du traitement de l'AOMI.



→ O. BOURRON

Service de Diabétologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'AOMI dans le diabète: un enjeu de santé publique

La cause principale de décès dans le diabète de type 2 est la maladie coronaire. Cependant, la mortalité cardiovasculaire dans cette pathologie a pu être considérablement réduite ces dernières années, essentiellement grâce aux traitements par les statines, les antiagrégants plaquettaires et les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Mais, à l'inverse, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), visiblement moins sensible aux traitements cités précédemment, a vu sa prévalence augmentée. Actuellement, 50 % des patients diabétiques de type 2 présentent une AOMI. Les patients diabétiques ont en effet 4 à 6 fois plus souvent une AOMI que les non diabétiques [1]. Alors que 5 % des patients diabétiques présentent une lésion chronique du pied, l'AOMI est le principal facteur de risque d'amputation majeure [2]. Or le coût des amputations sur une année s'élevait, déjà il y a 20 ans, à 500 millions de francs.

Un autre enjeu du dépistage et de la prise en charge thérapeutique de l'AOMI vient du fait que l'AOMI asymptomatique représente un marqueur prédictif important et indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire (décès par infarctus du myocarde, événements coronaires aigus, accidents vasculaires cérébraux), après ajustement sur l'âge et les différents facteurs de risque. Ainsi, le diagnostic précoce de l'AOMI chez les sujets à risque permet d'identifier des sujets asymptomatiques ayant une autre atteinte cardiovasculaire et de mettre en œuvre les mesures adaptées de prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les facteurs de risque d'AOMI dans le diabète

1. L'hyperglycémie

Biologiquement, l'hyperglycémie est responsable de plusieurs phénomènes physiopathologiques qui concourent à son rôle pathogène: diminution de la

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

synthèse d'oxyde nitrique, augmentation de la production d'endothéline-1, activation de la protéine kinase C, glycation de protéines et notamment des apolipoprotéines des LDL petites et denses particulièrement athérogènes, altération de la fonction endothéliale, prolifération des cellules musculaires lisses, hyperagrégabilité plaquettaire... Une étude d'intervention, la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) – qui avait pour but d'évaluer l'effet d'un traitement intensif du diabète de type 2 sur la morbi-mortalité due à la maladie – a permis, d'une part, de mettre en évidence que l'hyperglycémie était associée indépendamment à l'AOMI et, d'autre part, que **chaque augmentation de 1 % de l'HbA1C était associée à une augmentation de 28 % du risque d'artériopathie périphérique** (IC 95 % : 1,12-1,46) [3]. Aucune étude interventionnelle n'a pu cependant démontrer avec certitude un bénéfice du contrôle glycémique sur le risque de développer une AOMI ou d'autres atteintes macroangiopathiques.

2. L'hypertension artérielle systolique

Dans l'étude UKPDS, l'HTA multiplie le risque d'AOMI de 2,5 chez l'homme et de 5,7 chez la femme. **Une augmentation de 10 mmHg était associée à une augmentation du risque d'AOMI de 25 %** (IC 95 % : 1,10-1,43) [3].

3. Les dyslipidémies

Le profil glycémique le plus souvent retrouvé dans le diabète de type 2 associe une élévation du taux plasmatique des triglycérides et une diminution de celui des HDL. Dans l'UKPDS, il a été montré qu'à chaque diminution de 0,1 mmol/L de HDL, il y avait une augmentation de 22 % du risque d'AOMI (IC 95 % : 1,07-1,39) [3].

4. Le tabac

En analyse multivariée, dans l'étude UKPDS, **le tabagisme actif était associé à un risque relatif de survenue d'une**

AOMI quasiment triple (OR : 2,9 ; IC 95 % : 1,46-5,73) [3].

5. L'insuffisance rénale sévère

La prévalence des maladies cardiovasculaires est 10 à 30 fois plus élevée chez ces patients que dans la population générale. La prévalence de l'AOMI pourrait atteindre près de 48 % chez les patients en insuffisance rénale préterminale [4].

Physiopathologie de l'AOMI dans le diabète

Les mécanismes concourant au rétrécissement de la lumière artérielle sont très probablement différents dans la maladie coronaire et l'AOMI puisque **seulement 20 % à 30 % des patients diabétiques coronariens ont aussi une AOMI** [5].

On peut distinguer deux grands mécanismes qui participent à la maladie de la paroi artérielle: **l'athérome** (athérosclérose) et la **calcification**. La maladie athéromateuse typique touche les vaisseaux de gros calibre et les artères coronaires. Les facteurs de risque de la formation de cette plaque d'athérome sont bien connus, et les stratégies interventionnelles visant à limiter la formation de la plaque d'athérome sont bien validées. Les calcifications artérielles sont soit localisées au niveau des plaques d'athérome sous-intimales, soit présentes dans la média (médiacalcosse). La calcification artérielle est, lors du diabète, retrouvée plus fréquemment, d'évolution plus rapide, de localisation préférentiellement sous-poplitée, et est plus souvent associée à la neuropathie [6]. La calcification de la paroi des artères sous-poplitées est un facteur de risque indépendant d'amputation, et une médiacalcosse sévère même sans athérome peut conduire à une ischémie critique de jambe et une amputation [7]. Cela explique en partie pourquoi les diabétiques ont un risque relatif 14 fois plus élevé de se faire amputer [8]. Il semble donc que le processus de calci-

fication artérielle soit associé à l'athérogenèse classique au niveau des artères de jambes (sous-poplitées) dans le diabète.

Diagnostic de l'AOMI chez le diabétique (tableau I)

1. L'interrogatoire

Les patients diabétiques ayant une atteinte artérielle périphérique ne présentent que peu ou pas de symptômes. Par exemple, **une ischémie sévère distale peut survenir sans être associée à des douleurs, du fait de la présence d'une neuropathie** avec atteinte des fibres thermo-algiques. L'interrogatoire s'attachera, néanmoins, à rechercher les signes d'artérite distale (claudication intermittente correspondant à une douleur à la marche survenant toujours pour le même périmètre de marche, douleurs de décubitus nécessitant de dormir la jambe pendante).

2. L'examen clinique

Le pied, dans l'artérite, est typiquement froid, la peau est fine, dépilée, parfois le siège de zones de livedo ou de cyanose et avec au niveau des ongles une onychodystrophie. L'examen clinique s'attachera à déterminer la **coloration cutanée** lorsque le pied est surélevé par rapport au cœur et en position déclive (une pâleur du pied en position déclive est très en faveur d'une ischémie sévère, mais l'absence de ces signes n'exclut pas une artérite sévère). La **palpation des pouls** distaux (poplités, pédieux et tibiaux postérieurs) fait partie de l'examen de dépistage de l'artérite distale, bien que la reproductibilité soit moyenne, la technique "examineur dépendant", et que les pouls puissent être présents malgré l'existence d'une ischémie significative ou à l'inverse physiologiquement absents sans qu'il n'y ait d'AOMI (dans 9 % des cas pour le pouls pédieux). Enfin, l'absence de pouls ne renseigne pas sur la sévérité de l'atteinte artérielle.

AOMI	Modérée	Sévère
Clinique	Pouls absent(s) Claudication intermittente	PM < 200 m Douleurs de décubitus
Pression de cheville	< 80 mmHg	< 50 mmHg
Pression d'orteil	< 55 mmHg	< 30 mmHg
IPS cheville/bras	< 0,9	< 0,5
IPS orteil/bras	< 0,7	
TcPO₂	< 60 mmHg	< 30 mmHg

TABLEAU 1: Critères diagnostiques de l'AOMI.

3. L'index de pression systolique

L'index de pression systolique (IPS) correspond au rapport de la pression systolique de cheville sur la pression systolique humérale. La pression systolique de cheville est prise aux deux bras, et la pression la plus élevée est retenue. La pression systolique de cheville correspond à la pression évaluée par Doppler au niveau de l'artère pédieuse ou de l'artère tibiale postérieure des deux membres inférieurs, et la valeur la plus élevée des deux est retenue. La valeur de la pression de cheville, en elle-même, renseigne sur la perfusion artérielle distale et une valeur inférieure à 80 mmHg indique la présence d'une ischémie significative, et le seuil de 50 mmHg est celui de l'ischémie critique. Un index supérieur à 1,3 indique la pression d'une médiacalcosse rendant les artères incompressibles. **Un index inférieur à 0,9 est très en faveur d'une artérite.** Un IPS < 0,5 et une pression de cheville < 70 mmHg sont, par ailleurs, des facteurs de non cicatrisation. À noter que la médiacalcosse, en augmentant les valeurs de pression de cheville du fait de l'incompressibilité, peut entraîner une surestimation de l'IPS et des pressions de cheville [9].

4. La pression d'orteil

L'IPS est parfois surestimé en cas de médiacalcosse, et on peut conclure à tort à l'absence d'artérite dans de telles situations. La mesure de la pression d'orteil est sans doute plus fiable que l'IPS, du

fait que les artères digitales sont moins fréquemment calcifiées. Une pression d'orteil < 55 mmHg ou un index orteil-bras < 0,7 suggèrent fortement une artérite périphérique [9].

5. La pression transcutanée en oxygène

Une TcPO₂ < 60 mmHg est un facteur en faveur d'une AOMI. Lorsque la valeur est inférieure à 30 mmHg, l'AOMI est considérée comme sévère. Cependant, cette pression transcutanée peut être sous-estimée par l'œdème locale ou l'infection locale. Une TcPO₂ < 30 mmHg est un facteur de mauvais pronostic devant une plaie distale. Cependant, cette pression transcutanée peut être sous-estimée par l'œdème local ou l'infection locale [9].

6. Les techniques d'imagerie

Les techniques d'imagerie permettent de confirmer le diagnostic clinique d'artérite des membres inférieurs :

>>> **L'échographie Doppler des artères des membres inférieurs**, combinant l'imagerie échographique mode B au Doppler pulsé, permet de détecter les lésions hémodynamiques significatives (> 50% de réduction du diamètre de l'artère) avec une sensibilité de 89 % sur les segments iliaques et de 68 % sur l'artère poplitée. Alors que la capacité d'évaluation des artères de jambes est importante au cours du diabète, l'écho-Doppler est moins fiable au niveau jambier, notamment du fait de la présence

d'atteintes diffuses multisegmentaires, de calcifications artérielles et parfois de la présence d'un œdème local qui gêne l'analyse. Néanmoins, cet examen, du fait de la non invasivité et du coût relativement faible, est l'examen de première intention à proposer devant une artérite symptomatique ou une plaie de pied.

>>> **L'angioscanner** est une technique plus sensible pour le dépistage des lésions hémodynamiques significatives notamment distales (sensibilité de 92 à 95 %) mais dont les limites (artéfacts dus aux calcifications, imagerie radio-ionisante, agents de contraste néphrotoxiques, coût plus élevé) font que le Doppler lui est préféré en première intention.

>>> **L'angio-IRM** peut-être une solution alternative chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère et pour qui le Doppler ne permet pas de trancher définitivement sur la nécessité de réaliser une artériographie pour effectuer un geste de dilatation per-artériographie ou à visée diagnostique avant un geste de pontage. L'avantage de l'IRM est l'absence de radiation ionisante, la néphrotoxicité limitée du produit de contraste (il existe tout de même un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère). Les désavantages sont la résolution spatiale limitée, la présence d'artéfacts liés au débit sanguin ou à la présence de stents et les contre-indications habituelles (corps étranger ferromagnétique, claustrophobie).

>>> Enfin, **l'artériographie** est l'examen de référence. Elle permet d'avoir une imagerie de haute résolution du système artériel et de réaliser si besoin une thérapie endovasculaire. Les principaux inconvénients sont les complications locales (hématome du scarpa parfois compliqué de choc hémorragique ou secondairement infecté, dissection artérielle, faux anévrisme, infection au point de ponction...), les réactions allergiques

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

à l'iode, le risque d'insuffisance rénale particulièrement chez les patients présentant une néphropathie préexistante et le risque de surcharge vasculaire chez les patients insuffisants cardiaques. **Le risque d'insuffisance rénale est prévenu par des procédures d'hydratation avant et après l'artériographie** [9].

Traitement de l'AOMI dans le diabète

Comme dans la maladie coronarienne, **le traitement de l'AOMI passe par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires** précédemment cités. Mais alors que les statines, les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont pu considérablement limiter les événements coronaires, un tel effet n'a pas été observé dans l'AOMI. Ainsi, l'étude CAPRIE a montré chez les patients diabétiques présentant une AOMI une meilleure efficacité du clopidogrel par rapport à l'aspirine sur un critère composite (associant AVC, événements coronaires et décès d'origine vasculaires), mais pas sur l'AOMI en elle-même. Dans des populations hétérogènes, une méta-analyse et de petites études de faible niveau de preuve suggèrent simplement que les antiagrégants et la simvastatine pourraient améliorer la claudication intermittente. Par ailleurs, en l'absence de troubles trophiques, la pratique de **la marche prolongée permet de développer le réseau artériel de suppléance** et ainsi limite la réduction du périmètre de marche. L'utilisation des prostanoïdes n'est pas à recommander compte tenu du faible niveau de preuve des études et d'un rapport bénéfice/coût très faible.

En dehors de la prévention primaire ou secondaire de l'artérite, **un geste de revascularisation doit toujours être**

envisagé lorsqu'une amputation de membre ou même un geste chirurgical de débridement de parties molles infectées est décidé chez des patients présentant des symptômes d'artérite sévère (douleur de décubitus, IPS, pression de cheville et TcPO₂ en faveur d'un risque élevé de non-cicatrisation...) **ou une lésion ulcéreuse évoluant défavorablement avec un Doppler en faveur d'une artérite significative des membres inférieurs**. L'angioplastie per-artériographie et le pontage veineux représentent les techniques de revascularisation les plus fréquentes. La décision de tels gestes de revascularisation doit être pesée au regard du rapport bénéfice/risque. 10 % des patients bénéficiant d'une procédure de revascularisation présenteront des complications. La présence d'une insuffisance rénale sévère et *a fortiori* terminale, l'âge avancé et la présence de comorbidité préopératoire sont des facteurs de mauvais pronostic. En l'absence de plaies, seuls seront candidats à une possible revascularisation, les patients présentant une claudication intermittente avec périmètre de marche serré et/ou des douleurs de décubitus d'origine artérielle [9].

Conclusion et perspectives

L'AOMI chez le patient diabétique, comme nous l'avons vu, est un problème majeur de santé publique. En dehors du traitement des facteurs de risque cardiovasculaires et des techniques de revascularisation, invasives, coûteuses, d'efficacité parfois limitée ou temporaire et potentiellement iatrogènes, l'AOMI manque donc cruellement d'un traitement médical efficace.

La place de la thérapie génique (stimulation de la néoangiogenèse par des facteurs de croissance comme le VEGF ou

le TGF-1) et de la thérapie cellulaire (formation d'une néoangiogenèse à partir de progéniteurs de cellules endothéliales) sera précisée dans les années à venir.

En outre, la meilleure compréhension de la physiopathologie de l'artérite des membres inférieurs chez le patient diabétique permettrait peut-être de développer de nouvelles thérapeutiques en prévention primaire ou secondaire.

Bibliographie

- GRIMALDI A, HEURTIER A *et al.* Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes Metab*, 1999;25:12-20.
- KUMAR S *et al.* The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med*, 1994;11:480-484.
- ADLER AI *et al.* UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002;25:894-899.
- O'HARE A, JOHANSEN K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2001;12:2838-2847.
- SINGH PP *et al.* The prevalence and predictors of an abnormal ankle-brachial index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care*, 2011;34:464-467.
- GRIMALDI A. [II. Vascular lesions in diabetes]. *J Mal Vasc*, 2002;27:269-271; discussion 284-286.
- SOOR GS *et al.* Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*, 2008;40:385-391.
- FOSSE S *et al.* Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabet Med*, 2009;26:391-396.
- SCHAPER NC *et al.* Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012;28:218-224.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.