

---

---

## SUIVI PROSPECTIF D'UNE COHORTE DE 600 PATIENTS ARTERIOPATHES AMBULATOIRES AU STADE II DE LERICHE ET FONTAINE. DONNEES A 15 ANS D'UN SOUS-GROUPE DE 424 PATIENTS

---

---

**Régine FABRY<sup>1</sup>, Pascal MONNET<sup>2</sup>, Max H. PITTLER<sup>3</sup>, Gérard DURU<sup>4</sup>, Bernadette NORMAND<sup>5</sup>, Jean-René LUSSON<sup>6</sup> et Jean-Claude BAGUET<sup>7</sup>.**

*1 Laboratoire de thérapeutique, hydrologie & climatologie médicales, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand et Institut de recherches cardio-vasculaires, Royat.*

*2 Institut de recherches cardio-vasculaires, Royat.*

*3 Department of complementary medicine, University of Exeter, England.*

*4 Economie de la Santé, Unité CNRS UMR 5823, Lyon.*

*5 Laboratoire de biostatistique, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand.*

*6 Cardiologie, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand.*

*7 Laboratoire de thérapeutique, hydrologie & climatologie médicales, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand.*

**Résumé** - Le but de ce travail prospectif est d'étudier une population de malades ambulatoires fréquentant annuellement la station thermale française dont la spécificité est le traitement local de l'artériopathie par CO<sub>2</sub>-thérapie. Entre 1981 et 1986, six cent artériopathes au stade II (d'âge moyen : 55 ± 6 ans, porteurs d'une claudication modérée : 368 ± 226 mètres, avec un index de pression systolique au repos : 0,73 ± 0,16) et indemnes d'autres localisations symptomatiques de l'athérosclérose sont inclus dans l'étude. Cette cohorte a fait l'objet d'un suivi annuel (recueil des événements médicaux et chirurgicaux, évaluation de l'hémodynamique vasculaire des membres inférieurs par épreuve de marche et examen Doppler chaque fois que possible).

Les données à 15 ans de suivi ont été colligées pour les 424 premiers inclus. Deux patients seulement sont perdus de vue. L'incidence annuelle de mortalité globale est de 2,45 % versus 1 % dans la population générale (INSEE). Le taux de survie est de 75 % à 15 ans pour les patients de la tranche d'âge 45-64 ans. Avec le temps, les causes tumorales de décès augmentent et viennent à égalité avec les causes cardio-vasculaires. Le nombre de décès par infarctus du myocarde diminue significativement (37 % à 5 ans, 22 % à 15 ans) tandis que le nombre de cancers liés au tabagisme augmente (de 26 % à 41 %).

Le nombre de gestes chirurgicaux vasculaires des membres inférieurs diminue au cours du suivi, de 11,1 % à 5 ans à 8,5 % à 15 ans (incidence annuelle : 2,3 %) et le nombre d'amputations reste faible : incidence annuelle 0,11 % pour 15 ans. Les paramètres fonctionnels et hémodynamiques augmentent significativement à 5 ans de suivi : + 44 % pour

la distance de marche, + 38 % pour l'index de pression systolique une minute après l'arrêt de la marche tandis que le temps de récupération de cet index après l'effort diminue de 41 %. Ces valeurs sont maintenues à 15 ans.

Le suivi médical des artériopathes au stade II doit être global et associer aux effets vasomoteurs de la carbothérapie thermique la marche quotidienne et l'arrêt du tabac (à 15 ans, 75 % des patients ont cessé de fumer). La chirurgie devrait être réservée au stade III de l'artériopathie.

**Mots-clés** - artériopathie des membres inférieurs, CO<sub>2</sub>-thérapie, suivi épidémiologique.

**Epidemiological follow-up of a cohort of 600 patients with stage II atherosclerosis obliterans of the lower limbs. Study of a sub-group of 424 patients.**

**Abstract** - A prospective study was made of ambulatory patients treated annually at a French spa that specializes in topical treatment of arteriopathy by CO<sub>2</sub> gas therapy. The patients included in this 15-year study of stage II arteriopathy (mild claudication : 368 ± 226 metres, systolic pressure index at rest : 0,73 ± 0,16), conducted from 1981 to 1986 and in which only 2 out of 424 first recruits were lost to 15 years follow-up, had no other local symptoms of atherosclerosis, and were nondiabetic. The cohort underwent annual follow-up (collection of medical data, treadmill walking test and doppler ultrasonography). The overall mortality rate was 2,45 % as against 1 % in the general population (INSEE, National Institute of Statistics and Economic Studies). At the end of the 15-year survey, the survival rate of patients aged between 45 and 64 was 75 %. Deaths from tumors were comparable in number to those due to cardiovascular disease. There was a statistically significant decrease over the follow-up in the number of myocardial infarctions (37 % of deaths at 5 years and 22 % at 15 years) but a rise in deaths from smoking-related tumors (from 26 % to 41 %).

At the same time, the number of vascular surgical procedures decreased from 11,1 % at 5 years to 8,5 % at 15 years (annual incidence of 2,3 %) while that of amputations, with an annual incidence of 0,11 % over 15 years, was low. Vascular hemodynamic and functional variables improved statistically over time: + 44 % for walking distance; + 38 % for systolic pressure index 1 minute after walking; 41 % decrease in recovery time of systolic pressure index. The values were maintained at 15 years.

The medical management of stage II arteriopathy must be global and ally vasomotor rehabilitation by CO<sub>2</sub> therapy with regular daily walking, the elimination of tobacco consumption (at 15 years, 75 % of our patients no longer smoked). Surgery should be reserved for stage III atherosclerosis.

**Key-words** - arteriopathy, carbon dioxide therapy, longitudinal study.

La station thermale de Royat est spécialisée dans le traitement localisé de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) [1-4] par CO<sub>2</sub>-thérapie dont les effets vaso-actifs ont été démontrés [5-12]. Chaque année, 10.000 artériopathes bénéficient de ce traitement sur une période de 21 jours.

Se trouve ainsi constitué un observatoire exceptionnel qui va permettre de réaliser la plus longue étude épidémiologique française sur une population homogène de patients au stade II de la classification de Leriche et Fontaine, issue de toutes les régions françaises. Une cohorte de 600 patients a ainsi été recrutée entre 1981 et 1986 dans le but d'un suivi annuel pendant 15 ans afin d'établir le profil évolutif de l'affection, la mortalité et la morbidité générale et spécifique [13-29], d'étudier l'évolution des paramètres hémodynamiques fonctionnels vasculaires (épreuve de marche sur tapis roulant de type Strandness [30]) et d'apprécier l'impact des thérapeutiques médicamenteuses [31-35] vaso-actives, générales ou locales par CO<sub>2</sub>-thérapie, sur la morbidité vasculaire des membres inférieurs.

Cette étude rapporte les observations effectuées sur les 424 premiers patients recrutés entre 1981 et 1983.

## **Matériel et Méthode**

La sélection des patients s'est effectuée sur la base du volontariat. Ces patients, adressés par tous les cabinets médicaux du site thermal, devaient présenter une artériopathie des membres inférieurs au stade II et être indemnes d'antécédents vasculaires coronariens et/ou cérébraux. Ils ne devaient pas manifester d'insuffisance respiratoire sévère ou de troubles locomoteurs ou toute tare (trouble de repolarisation, bloc de branche gauche...) qui pouvait contre-indiquer de façon absolue la réalisation d'une épreuve de marche.

Une fiche clinique est complétée lors de chaque bilan annuel (situation, traitements, biologie, pathologies inter-cures etc.) et l'évaluation fonctionnelle est réalisée à l'Institut de Recherches Cardio-Vasculaires, toujours par le même examinateur : enregistrement des courbes vélocimétriques des artères des membres inférieurs et des pressions systoliques de cheville (Ahs D800 Delalande et Exercise Monitor Critikon) sous monitoring électrocardiographique (Mingograf 4 Siemens) et pressionnel (artère humérale, moyenne de trois mesures), puis épreuve de marche sur tapis roulant de type Strandness à vitesse et pente constantes soit 4 km/h et 10 % (Cardio Exercise Treadmill Quinton).

Le suivi annuel est effectué à l'Ircv pour les patients revus à l'occasion de leur cure thermale ou par courrier et téléphone pour ceux qui ne renouvellent pas leur cure cette année là.

Sont considérés comme perdus de vue les sujets sur lesquels on ne dispose d'aucun renseignement parce qu'ils n'ont prévenu ni leur médecin traitant ni les responsables de l'étude de leur changement d'adresse.

## Résultats

Nous disposons à ce jour de données à 15 ans de suivi pour un sous-groupe de 424 artériopathes (71 % de l'effectif total), ne différant pas statistiquement en termes d'âge, de sexe, d'ancienneté de la pathologie, de facteurs de risque, de localisation anatomique et d'hémodynamique fonctionnelle (distances de marche, index de pression et temps de récupération de cet index) de l'ensemble de la cohorte (tableau I). Au total, deux patients seulement ont été perdus de vue au cours de l'observation longitudinale à 15 ans dont 1 à 5 ans et 1 à 10 ans ; aucun dans l'intervalle 10-15 ans.

**Tableau I - Groupe de 424 patients. Caractéristiques à l'inclusion.**

Sexe	400 hommes, 24 femmes - ratio 17 H/1F
Age : moyenne, extrêmes	56 ± 5 [24 à 78]
Ancienneté de l'artériopathie	5 ± 4 ans
Nombre de cures déjà effectuées	3 ± 3
Fumeurs	actuels : 198 (47 %) ex-fumeurs : 212 (50 %) non fumeurs : 14 (4 %)
Dyslipidémie	82 (19 %)
Hypertension artérielle	107 (25 %)
Hérédité	166 (39 %)
Chirurgie vasculaire des MI	28,5 % dont directe : 63 % et indirecte : 37 %
Localisation des lésions	iliaque isolée : 54 fémorale superficielle : 87 distale : 29 fémorale superficielle + distale : 65 iliaque + fémorale superf. + distale : 189
Distance totale de marche	368 mètres ± 226
Index de Pression Systolique (IPS)	
au repos	0,73 ± 0,16
+ 1 minute	0,42 ± 0,25
+ 5 minutes	0,62 ± 0,27
Temps de récupération de l'IPS	10 minutes ± 6

La *mortalité* globale (tableau II) est affectée d'un taux de 10% à 5 ans, 20 % à 10 ans et 37 % à 15 ans. A ce dernier bilan, les causes de décès cardio-vasculaires représentent 39,7% du total des décès dont 55 % d'infarctus du myocarde. Dans le même temps, une augmentation des décès d'origine tumorale est enregistrée (39,1 %), équivalent à celui des décès par maladies cardio-vasculaires), deux fois sur trois dans des localisations liées au tabagisme. Les complications extra-cardiaques d'une chirurgie vasculaire sont

notables (7 patients soit 4,5 % des décès à 15 ans). Pour 5 d'entre eux le décès survient par septicémie après un pontage aorto-fémoral (1 cas), insuffisance rénale aiguë (1 cas), hémorragie massive sur table (1 cas) ou gangrène fatale malgré un geste d'amputation (2 cas). Pour un patient, le décès survient après une endartériectomie carotidienne (AVC par embol sur table). Le dernier décès correspond à un syndrome de glissement survenant dans les trois mois suivant une chirurgie réussie d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Les autres causes de décès, c'est à dire les causes non cardio-vasculaires, non tumorales et à distance d'une chirurgie restauratrice vasculaire, représentent 16,7 % du total des décès ; ce sont essentiellement les grandes insuffisances d'appareil (pulmonaire, rénal, hépatique), les « morts subites » mais également les suicides (4 cas). Pour 5 patients, la cause du décès est restée inconnue.

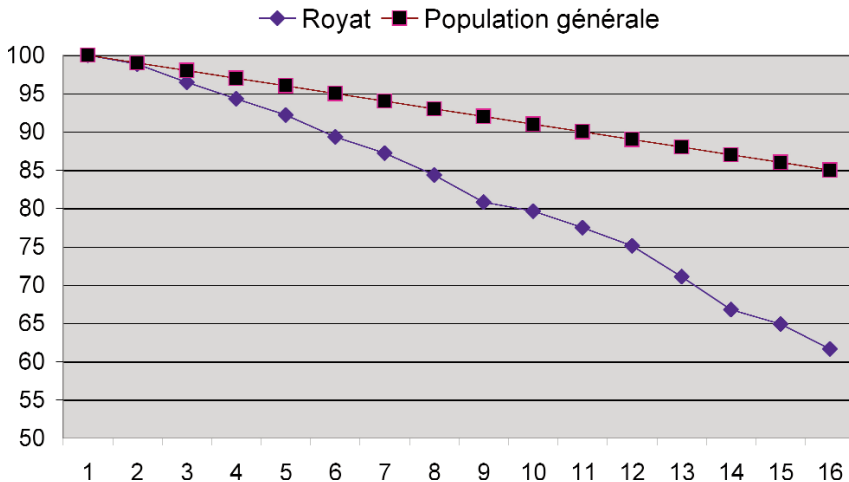
**Tableau II. Les causes de décès (cumulatif à chaque bilan).**

	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
Nombre total de décès :			
incidence annuelle 2,45%	43 (10,1%)	86 (20,3%)	156 (36,8%)
Tumeurs	15 (34,9%)	33 (38,4%)	61 (39,1%)
poumon	11 }	13 }	24 }
ORL	0 } (73%)	5 } (64%)	9 } (64%)
vessie	0 }	3 }	6 }
autres localisations	4 (27%)	12 (36%)	22 (36%)
Maladies cardio-vasculaires	19 (44,2%)	39 (45,3%)	62 (39,7%)
Infarctus du myocarde	16 (84%)	26 (67%)	34 (55%)
rupture anévrisme A.A.	1 (5%)	2 (5%)	3 (5%)
AVC	0	6 (15%)	10 (16%)
Embolie pulmonaire	2 (11%)	3 (8%)	6 (10%)
Insuffisance cardiaque	0	1 (3%)	7 (11%)
Infarctus mésentérique	0	1 (3%)	2 (3%)
C <sup>tions</sup> extra-cardiaques de la chirurgie	3 (7,0%)	5 (5,8%)	7 (4,5%)
Autres causes	6 (14,0%)	9 (10,5%)	26 (16,7%)

La survie des patients (figure 1) observée pendant 15 ans selon la méthode actuarielle a été confrontée à la durée de survie de la population française tout venant d'après les données de l'Institut national de la statistique et études économiques (INSEE). L'incidence annuelle de la mort est d'environ 1 % pour la population générale. Pour la

population d'artériopathes suivie, cette incidence est de 2,45 % en moyenne mais la courbe s'infléchit à partir de la septième année d'observation et s'écarte alors plus nettement de la courbe de la population générale.

**Figure 1. Courbes de survie (% des survivants) des patients suivis à Royat (1981-1996) et de la population générale (INSEE)**



L'AOMI reste rarement un fait isolé. La diffusion athéromateuse (tableau III) aux autres territoires vasculaires montre pour les événements coronariens (en nombre cumulé de patients) - infarctus du myocarde mortel ou non, insuffisance coronarienne (angor avéré, ECG positif à l'épreuve de marche sur tapis roulant, résultat d'une coronarographie précédant ou non un geste de revascularisation basé sur des critères irréfutables de diagnostic) - que 45 % des artériopathes suivis auront, à 15 ans, développé de façon progressive une cardiopathie ischémique. Le taux d'IDM mortel ou non augmente de façon régulière au cours de l'observation selon une incidence annuelle de 1%. La chirurgie coronarienne progresse dans le même sens.

A l'inclusion, l'ECG enregistré lors de l'épreuve de marche est *near ischemic* chez 10% des patients. Ce taux reste stable alors que les épreuves positives augmentent de façon brutale entre 10 et 15 ans (8% à 10 ans mais 20% au dernier bilan), l'épreuve de marche restant toujours sous-maximale (fréquence moyenne atteinte à 62 % de la fréquence maximale théorique). Sur les 62 infarctus relevés, 34 ont été mortels soit un taux de létalité de 55 % pour un âge moyen des patients de  $69 \pm 9$  ans [41 - 89 ans]. Les événements cervico-encéphaliques sont définis par le nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires (AIT), le nombre d'endartériectomies carotidiennes et le nombre de sténoses carotidiennes significatives (sténose > 70 %) dépistées lors d'un Doppler cervical. Les autres événements vasculaires sont représentés par les anévrismes de l'aorte abdominale (24 à 15 ans), les accidents vasculaires

**Tableau III. Diffusion athéromateuse aux autres territoires vasculaires (données cumulées à chaque bilan).**

	Inclusion	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
	n = 424	n = 423	n = 422	n = 422
Evénements coronariens				
infarctus myocarde	0	29 (7%)	46 (11%)	62 (15%)
ischémie de haute probabilité	0 }	45 }	81 }	124 }
ischémie silencieuse	23 } (5%)	31 } (21,5%)	29 } (32%)	39 } (45%)
suspicion d'angor clinique	0 }	15 }	26 }	28 }
absence d'arguments	401 (95%)	332 (78,5%)	286 (68%)	231 (55%)
Epreuve de marche	n 424	196	128	80
positive	23 (5%)	6 (3%)	10 (8%)	16 (20%)
near ischemic	42 (10%)	28 (14%)	15 (12%)	7 (9%)
négative	359 (85%)	162 (83%)	103 (80%)	57 (71%)
Chirurgie coronaire	0	8 (2%)	20 (5%)	47 (11%)
pontage	0	7	15	31
angioplastie	0	1	6	19
Evénements cervico-encéphal.				
atteinte significative TSA	0	0	20 (5%)	55 (13%)
AIT/AVC	0	0	7 (2%)	19 (5%)
chirurgie carotidienne	0	0	8 (2%)	19 (5%)
Autres événements vasculaires				
anévrisme aorte abdominale	0	4 (1%)	22 (5%)	24 (6%)
accident vasculaire oculaire	2 (0,5%)	5 (1%)	8 (2%)	12 (3%)
sténose artère rénale	0	1 (0,2%)	3 (1%)	6 (1%)
infarctus mésentérique	0	1 (0,2%)	2 (0,5%)	3 (1%)

*L'incidence annuelle est de 0,98% pour les IDM, de 0,38% pour les anévrismes de l'aorte abdominale, de 0,19% pour les accidents vasculaires oculaires, de 0,09% pour les sténoses de l'artère rénale et de 0,05% pour les infarctus mésentériques.*

oculaires (thrombose de l'artère centrale de la rétine et rétinopathies hypertensives), les sténoses de l'artère rénale (6/422 soit 1,4 %), enfin, l'infarctus mésentérique (3 patients, mortel pour 2 d'entre eux).

**Tableau IV - Chirurgie vasculaire des membres inférieurs à l'inclusion puis cumul des chirurgies antérieures à chaque bilan.**

	Inclusion	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
nombre de patients vivants	424	380	336	266
nombre de patients avec chirurgie	121 (28,5%)	65 (17,1%)	49 (14,6%)	30 (11,3%)
nombre total d'interventions	159 (18,8%)	90 (11,8%)	75 (11,2%)	45 (8,5%)
type de chirurgie				
sympathectomie (S) seule	60	6	6	6
S + pontage (P) jambier	2	0	0	0
S + P Aorto-Iliaque (AO) ou	9	7	3	0
S + endarteriectomie	7	0	0	0
endarteriectomie	18	1	1	2
dilatation ou angioplastie	4	10	13	2
P AO ou Fémoral (F)	47	48	32	28
P AO ou F + dilatation	0	2	1	0
reprise de P AO ou F	0	3	7	3
P fémoro-poplité	12	6	12	2
amputation	0	7	0	2
nombre total de patients amputés	0	7 (1,7%)	7 (1,7%)	9 (2,1%)

*L'incidence annuelle est de 2,26% pour le nombre de patients opérés et de 0,11% pour le nombre de patients amputés.*

*L'évolution et le pronostic local de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (tableau IV) sont appréciés par le nombre d'amputations, le nombre de gestes chirurgicaux - chirurgie directe par plastie ou pontage et chirurgie indirecte par sympathectomie - traduisant l'aggravation fonctionnelle, le nombre d'ischémies aiguës des membres inférieurs et le nombre de décès imputables à une évolution locale défavorable. Le nombre d'amputations au cours de ces 15 années de suivi concerne 9 artériopathes soit au total 2,1 % de la cohorte. Pour 7 patients sur 9, l'amputation témoigne d'un résultat défavorable de la chirurgie à visée restauratrice. L'incidence annuelle est de 0,14 % pour la population observée. Le nombre d'interventions décroît au cours du suivi : 90 pour les 5 premières années de suivi (soit 11,9 %), 75 à 10 ans (11,1 %) et 45 à 15 ans (8,5 %). Si à l'inclusion 60 sympathectomies uni ou bilatérales ont été pratiquées, 6 seulement sont notées à chacun des bilans d'observation ultérieurs : mode opératoire du début des années 80 ou indication plus stricte ? La même constatation vaut pour les techniques d'endarteriectomie ou les pontages distaux (fémoro-poplités). Le nombre de pontages*



proximaux reste stable au cours du temps : 12 % à 5 ans, 9,5 % à 10 ans et 10,5 % à 15 ans. Enfin, il faut signaler une seule ischémie aiguë traitée avec succès (Fogarty).

*L'évolution hémodynamique fonctionnelle des membres inférieurs* est évaluée par les résultats de l'épreuve de Strandness sur tapis roulant (tableau V). Nous avons au préalable établi si la chirurgie vasculaire des membres inférieurs influait dans un sens ou dans l'autre sur les paramètres fonctionnels de nos patients. A l'inclusion, 121 patients (soit 28,5 %) avaient déjà subi une intervention vasculaire chirurgicale des membres inférieurs. Nous ne possédons aucun renseignement quant à l'indication opératoire posée ainsi qu'au choix de la chirurgie réalisée. Toutefois, le groupe ayant déjà subi une chirurgie vasculaire des membres inférieurs est comparable au groupe de patients non opérés pour tous les paramètres mesurés à l'exception d'une ancienneté de la maladie plus importante d'un an ( $p = 0,01$ ).

**Tableau V - Evolution des paramètres fonctionnels mesurés lors de l'épreuve de marche sur tapis roulant.**

Epreuve de marche	Inclusion	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
	n = 424	n = 196	n = 128	n = 80
PM 1ère gêne (m)	192 +/-135	276 +/-179	277 +/-153	263 +/-132
PM total (m)	368 +/-226	486 +/-239	529 +/-237	486 +/-238
IPS repos	0,73 +/-0,17	0,73 +/-0,17	0,77 +/-0,2	0,78 +/-0,18
IPS 1 min	0,42 +/-0,26	0,51 +/-0,26	0,58 +/-0,27	0,58 +/-0,25
IPS 5 min	0,62 +/-0,27	0,69 +/-0,23	0,77 +/-0,24	0,75 +/-0,23
temps récup IPS (mn)	9,9 +/-6,4	6,5 +/-4,2	5,8 +/-3,6	6,1 +/-3,9

Pour notre population, la distance de marche indolore augmente de 44 % entre l'inclusion et 5 ans passant de  $192 \pm 135$  à  $276 \pm 179$  m ( $p = 0,0001$ ) ; cette augmentation est conservée à 10 et 15 ans. Le périmètre de marche total suit la même évolution, de  $368 \pm 226$  à l'inclusion à  $486 \pm 238$  m à 15 ans ( $p = 0,0001$ ). Aux mêmes temps d'observation, les valeurs de l'index de pression systolique (IPS) au repos restent stables. Ces valeurs mesurées une minute après la marche augmentent de façon statistiquement significative. La même constatation est faite pour les valeurs relevées à 5 minutes. Le temps de récupération de l'IPS diminue significativement dans le même temps ( $p = 0,001$ ), passant de  $9,9 \pm 6,4$  à  $6,5 \pm 4,2$  minutes au bilan à 5 ans et  $5,8 \pm 3,6$  minutes à 10 ans; sa valeur à 15 ans est conservée :  $6,1 \pm 3,9$  minutes.

Outre ces données globales à chaque bilan concernant les patients effectivement vus à l'Institut de Recherches, il nous a paru intéressant d'étudier les paramètres fonctionnels des artériopathes ayant mené à terme leur épreuve de marche à chacun des trois bilans suivant celui de l'inclusion, soit 80 patients au total (tableau VI). Ces 80 artériopathes

sont plus jeunes de 2 ans à l'inclusion et leur maladie est diagnostiquée depuis 1 an de moins que le reste du groupe ( $p = 0,02$ ). Néanmoins, ils ne diffèrent pas quant à la répartition lésionnelle et au nombre de chirurgies spécifiques antérieures. Les valeurs mesurées montrent que ces patients n'étaient pas différents du complément du groupe à l'inclusion en terme de distances de claudication (périmètre de marche indolore 186 m vs 192 m ; périmètre de marche total 394 m vs 363 m). Si les IPS de repos sont significativement différents ( $p = 0,01$ ), le pourcentage de chute de cet index après épreuve de marche est identique (32 %) et le temps de récupération de l'index de pression systolique n'est pas statistiquement différent ( $p = 0,25$ ).

**Tableau VI - Evolution des paramètres fonctionnels chez les 80 patients qui ont effectué leur épreuve de marche aux 4 bilans. Comparaison avec les patients qui n'ont effectué que 1, 2, ou 3 bilans.**

	Inclusion		à 5 ans		à 10 ans		15 ans
(en mètres ou minutes)	n = 80	n = 344	n = 80	n = 116	n = 80	n = 48	n = 80
Périmètre de marche total	394	362	543	459	574	481 <sup>a</sup>	486
Périm. de marche indolore	186	192	312	261	313	231 <sup>a</sup>	263
IPS au repos	0,79	0,72 <sup>b</sup>	0,79	0,71 <sup>a</sup>	0,84	0,72 <sup>b</sup>	0,78
IPS à 1 min	0,48	0,40 <sup>a</sup>	0,55	0,48	0,64	0,53 <sup>a</sup>	0,58
IPS à 5 min	0,69	0,59 <sup>b</sup>	0,75	0,67 <sup>a</sup>	0,84	0,71 <sup>b</sup>	0,75
Temps de récupération IPS	9,3	10,1	6,5	6,5	5,7	5,9	6,1

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$

Le traitement médicamenteux de l'AOMI (tableau VII) au stade de la claudication intermittente est basé essentiellement sur la prescription de molécules vasoactives (naftidrofuryl, buflomédil, pentoxiphylline et extrait standardisé de ginkgo biloba) et d'anti-agrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique et ticlopidine). Parmi les 424 patients de cette cohorte, 86,5 % prennent au moins un médicament vaso-actif. Cette prescription reste stable dans le temps, excepté à 15 ans où la prescription se limite plus volontiers à une seule molécule. A l'inclusion, 21 % des patients ont une prescription d'anti-agrégants plaquettaires. Celle-ci augmente significativement au cours du temps, passant à 43,5 % des patients à 5 ans, 59,8 % à 10 ans et 91,7 % à 15 ans. La prescription de la seule aspirine est multipliée par 10 en 15 années alors que celle de la ticlopidine n'est que doublée. A l'inclusion, les 424 patients avaient suivi en moyenne  $3 \pm 3$  cures thermales à Royat (applications locales de carbothérapie pendant 21 jours) ; pour 193 d'entre eux, il s'agissait de leur premier traitement. Au terme de la période de suivi, ces artériopathes auront effectué en moyenne  $10 \pm 6$  cures.

Les thérapeutiques médicamenteuses couramment prescrites dans l'AOMI ont-elles une influence sur la morbidité vasculaire ? (tableau VIII). Considérant qu'un recours à une

**Tableau VII. Traitement médical de l'AOMI et évolution de la prescription.**

	Inclusion	à 5 ans	à 10 ans	à 15 ans
	n = 424	n = 380	n = 336	n = 266
Traitement par vasoactif (v-a)				
Pas de v-a	57 (13,4%)	49 (12,9%)	59 (17,6%)	57 (21,4%)
1 v-a par jour	202 (47,6%)	195 (51,3%)	154 (46,8%)	131 (49,2%)
2 v-a ou plus par jour	165 (47,6%)	136 (35,7%)	123 (3,6%)	78 (29,3%)
Nb moyen de CO <sub>2</sub> -thérapies (cures thermales)	2,9 +/- 3,3	6,6 +/- 3,3	8,7 +/- 4,5	10,3 +/- 5,7
Traitement Antithrombotique				
aspirine	25 (5,9%)	77 (20,3%)	123 (36,6%)	152 (57,1%)
ticlopidine	64 (15,1%)	88 (23,2%)	78 (23,2%)	92 (34,6%)
antivitamine K	74 (17,5%)	86 (22,6%)	80 (23,8%)	70 (26,3%)

chirurgie restauratrice vasculaire des membres inférieurs signe une aggravation de la pathologie - bien que nous soyons en situation d'observation sans maîtrise de l'indication ni du type de chirurgie choisie - nous nous sommes intéressés aux relations possibles du nombre cumulé de chirurgies vasculaires des membres inférieurs avec la prescription médicamenteuse en nombre de molécules vaso-actives (puisque aucune publication

**Tableau VIII. Traitement médical de l'AOMI (vasoactifs et carbothérapie) et nombre cumulé de gestes chirurgicaux vasculaires.**

Prescription de vasoactifs (va) en nombre de molécules par jour	Patients sans chirurgie	Patients avec chirurgie
0 va		
nombre de patients	22	35
nombre de cures	11,8 ± 5,6*	10,4 ± 5,9
1 va		
nombre de patients	63	68
nombre de cures	12,7 ± 5,1*	10,6 ± 5,8
2 va ou plus		
nombre de patients	28	50
nombre de cures	13,5 ± 5,3*	12,1 ± 5,3

*p* : \* 0,01 d *p* < 0,05

**Tableau IX. Chirurgie vasculaire des membres inférieurs à 10 ans et nombre de cure par CO<sub>2</sub>-thérapie à 15 ans (n = 49).**

	Pas de cure entre 10 et 15 ans de suivi	Poursuite des cures entre 10 et 15 ans de suivi
Nombre de patients	30	9
Amélioration de la marche	6	0
Décès	9	0
Difficultés socio-professionnelles	7	0
Apparition d'une autre pathologie vasculaire (angor, infarctus ...)		
incapacitante	4	0
non incapacitante	0	8
Apparition d'une autre pathologie		
Cancer	3	0
Rhumatologique	0	2
Amputation	1	
Pas de problèmes particuliers	0	9

ne fait état de la supériorité d'un médicament sur un autre) et en nombre de périodes de traitement par application locale de carbothérapie. Le nombre de traitements par carbothérapie n'est pas statistiquement différent au sein des trois populations distinguées par le nombre quotidien de médicaments vaso-actifs ( $p = 0,16$ ). La prescription de molécules vasoactives absorbées quotidiennement par ces artériopathes n'est pas statistiquement liée à la chirurgie vasculaire des membres inférieurs : ce sont deux facteurs indépendants ( $\text{Chi}^2, p = 0,90$ ).

Par contre, il existe une liaison statistiquement significative entre le nombre de traitements par carbothérapie et le recours à la chirurgie au cours du suivi ( $p = 0,02$ ). En moyenne, les artériopathes exempts de chirurgie au cours des 15 ans ont réalisé 2 cures hydrominérales supplémentaires. Parmi les 49 patients ayant subi une chirurgie vasculaire restauratrice des membres inférieurs à 10 ans (tableau IX), chirurgie essentiellement proximale, 19 auront suivi dans les 5 années à venir au moins une cure hydrominérale supplémentaire (1 à 3 pour 10 d'entre eux et plus de 4 pour 9 patients) ; pour les 30 artériopathes ne fréquentant plus la station thermale, 6 soit 20 % auront été améliorés au plan fonctionnel par leur chirurgie.

## Conclusion

Cette étude longitudinale sur 15 ans a pour originalité la mesure objective des paramètres fonctionnels répétée au cours du temps par le même investigateur, utilisant le même matériel. Elle permet d'étayer certaines données de la littérature à long terme.

La mortalité globale dans cette étude ressort à 37,5 % à 15 années de suivi, soit un chiffre notablement inférieur aux données de la littérature – 47 % pour Juergens, 59 % pour Bloor – mais ces études remontent aux années 1960. Une cause croissante de décès par cancers est relevée.

L'amputation toujours décrite comme une complication fréquente de l'AOMI est ici réduite. Son incidence annuelle à 0,14 % est faible dans cette série (comparativement aux études menées dans les mêmes conditions : 1,6 % pour l'étude de Framingham par exemple mais 5 % pour Coffman). Si l'on s'intéresse aux événements chirurgicaux vasculaires des membres inférieurs, le nombre de patients opérés diminue régulièrement au cours du suivi de 17,1% à 5 ans à 11,3 % à 15 ans.

L'évolution hémodynamique des membres inférieurs du claudicant au stade II est encourageante.

L'amélioration du pronostic vital de l'artériopathe au stade II est sans doute liée à l'espérance de vie plus grande de la population en général mais vraisemblablement au meilleur diagnostic de la maladie et de sa diffusion aux autres territoires vasculaires et à sa meilleure prise en charge. Celle-ci ne peut être que globale : la thérapeutique médicale (vaso-actifs, anti-agrégants plaquettaires, rééducation vasomotrice localisée grâce à la carbothérapie) doit être associée à la nécessaire marche quotidienne et à l'éviction du tabac. Une station thermale comme Royat s'inscrit parfaitement dans ce cadre. L'adage américain "Be conservative" pour le stade II est vérifié par cette étude, la chirurgie doit être réservée au stade III.

## Bibliographie

1. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication - incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;p 41
2. Criqui MH, Fronek A, Barret-Vonor E et al. The prevalence of intermittent claudication in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-515.
3. Leng GC, Fowkes FGR. The epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasc Med Rev* 1993;4:5-18.
4. Delahaye JP, Besset C, Touboul P. Evolution spontanée et pronostic des artériopathies athéroscléreuses des membres inférieurs. *Arch Mal Coeur* 1970;12(suppl.):64-68.
5. Hartmann, BR, Bassenge E and Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication : results of a controlled trial. *Angiology* 1997;48(11):957-963.
6. Blair DA, Glover WE, Mc Ardle L et al. The mechanism of the peripheral vasodilatation following carbon dioxide inhalation in man. *Clin Sci* 1960; 19: 407-423.
7. Diji A. Local vasodilator action of carbon dioxide on blood vessels of the hand. *J Appl Physiol* 1958;14:414-16.

8. Duling BR. Changes in microvascular diameter and oxygen tension induced by carbon dioxide. *Circ Res* 1973;23:370-76.
9. Hartmann B, Bassenge E. Steigerung der lokalen Hautdurchblutung durch CO<sub>2</sub>-Fuyssbader bei birlak-personen und Gefässpatienten. *Z Phys Med Baln Med Klim* 1989;18:57-64.
10. Schnizer W, Erdl R, Schops P et al. The effects of external CO<sub>2</sub> application in human skin microcirculation investigated by laser Doppler flowmeter. *Int J Microcirc Clin Exp* 1985;4:343-350.
11. Savin E, Bailliart O, Bonnin P et al. Vasomotor effects of transcutaneous CO<sub>2</sub> in stage II peripheral occlusive arterial disease. *Angiology* 1995;46:785-791.
12. Fabry R, Dubost JJ, Schmidt J, Body J, Schaff G, Baguet JC. Le traitement thermal des maladies artérielles : un placebo coûteux ou une thérapeutique à part entière ? *Thérapie* 1995;50:113-122.
13. Bloor K. Natural history of arteriosclerosis of the lower extremities. *Ann. R. Coll Surg Engl* 1961;28:36-52.
14. Boyd A.M. The natural course of arteriosclerosis of the lower extremities. *Proc R. Soc Med* 1962;55:591-593.
15. Widmer LK, Greensher A, Kannel WB. Occlusion of peripheral arteries. A study of 6 400 working subjects. *Circulation* 1964;30:836-841.
16. Kannel WB, Shurtleff B. The natural history of arteriosclerosis obliterans. *Cardiovasc Clin* 1971;3:37-52.
17. Nielsen J. Arteriosclerosis obliterans of the lower extremities in non diabetic men : survival and causes of death. *Dan. med. Bull* 1975;10-17.
18. Silbert S., Zazeela H. Prognosis in arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Jama* 1958;166:1816-1821.
19. Juergens JL, Barker NW, Hines EA Jr. Atherosclerosis obliterans : review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation* 1960;21:1885-1895.
20. Tilgren C. Obliterative arterial disease of the lower limbs. II - A study of the course of the disease. *Acta med scand* 1965;178:103-117.
21. Imparto AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG. Intermittent claudication : its natural course. *Surgery* 1975;78(6):795-799.
22. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM et coll. Intermittent claudication : current result of non operative management. *Arch. Surg* 1984;119:430-436.
23. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant - a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-133.
24. Kallero KS. Mortality and morbidity in patients with intermittent claudication as defined by venous occlusion plethysmography. A ten years follow-up study. *J Chron Dis* 1981;34:455-462.
25. Weiss NS. Cigarette smoking and atherosclerosis obliterans : an epidemiologic approach. *Am J Epidemiol* 1972;95:17-25.
26. Hughson WF, Mann J.L., Tibbs DJ, Woods HF, Walton I. Intermittent claudication : factors determining outcome. *Brit Med J* 1978;I:1377-1379.
27. Criqui MH, Langer RD, Froneck A, Feigelson HS et coll. Mortality over a period of 10 years in patients with periphral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326(6):381-386.
28. Coffman JD. Intermittent claudication - be conservative. *N Engl J Med* 1991;325:577-578.

29. Ponsonnaille J, Fabry R, Chapou M, Lipiecki J, Delahaye R, Duchene-Marullaz P. Les cardiopathies ischémiques silencieuses chez l'artéritique. Dépistage et pronostic à 5 ans dans une population de 418 patients. *Arch Mal Coeur* 1991;84:1407-1411.
30. Strandness DE, Skinner JS. Exercise and intermittent claudication. *Circulation* 1969;36:23-29.
31. Conseil des Communautés Européennes. Proposition de recommandation du Conseil concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques. Annexe IX. Etude clinique des médicaments destinés au traitement des maladies artérielles périphériques chroniques. *JOCE* 1984;C 293:36-38.
32. Clyne CA, Archer TJ, Athuaire LK, Chant ADB, Webster JHH. Random control trial of a short course of aspirin and dipyridamole (Persantin) for femorodistal grafts. *Br J Surg* 1987;74:246-248.
33. Kretschmer G, Schemper M, Ehringer H, Wentzl E, Polterauer P, Marcosi L, Minar E. Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery. *Lancet* 1988;1:797-798.
34. Mac Collum C, Kenchington G, Greenfald R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses : a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;13:150-162.
35. Clagett GP, Graor RA, Salzman E. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 1992;102:516 S-528 S.

