

Perfusions intraveineuses d'Iloprost : profil des patients et tolérance

Florian Catros

► **To cite this version:**

Florian Catros. Perfusions intraveineuses d'Iloprost : profil des patients et tolérance. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00905701

HAL Id: dumas-00905701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905701>

Submitted on 26 Nov 2013

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

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

UNIVERSITE DE BREST- BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de médecine

Année 2013

N°

**THESE DE
DOCTORAT en MEDECINE**

DIPLOME D'ETAT

Par

**M. Florian CATROS
né le 16/04/1982 à Rennes**

Présentée et soutenue publiquement le 16/10/2013 à Brest

**PERFUSIONS INTRAVEINEUSES D'ILOPROST : PROFIL DES
PATIENTS ET TOLERANCE.**

Président : - Mr le Pr Jean JOUQUAN

Membres du jury : - Mr le Pr Pierre GOUNY

- Me le Pr Karine LACUT

- Me le Dr Elisabeth PASQUIER

- Mr le Dr Aurélien DELLUC

Remerciements :

Aux membres du jury :

- Mr JOUQUAN pour son enseignement au cours de mon internat,
- Mr GOUNY pour sa participation et sa documentation,
- Me LACUT pour son enseignement clinique lors de mon premier semestre,
- Me PASQUIER pour ses conseils en hôpital de jour,
- Mr DELLUC pour son aide et son soutien, local et à distance lors de la rédaction du mémoire de DES et de la thèse, et son enseignement au cours de mes stages.

Aux médecins qui m'ont formé, à Toulouse, Brest, Morlaix, Mayotte et Nouméa, et aux équipes d'infirmières, aides-soignantes, secrétaires de ces endroits, grâce à qui le travail à l'hôpital peut être un plaisir.

A mes parents sans qui je ne serais pas là, et qui m'ont soutenu tout au long de ces études.

A mon frère, Corine, et ma sœur, qui m'ont supporté et me supportent encore.

A Françoise qui m'a donné l'envie de faire de la médecine. A tous les Catros, oncles-tantes-cousinade, à Marcel et aux autres gardois, à Alice et Léo, à Estelle.

A Chloé, ma mie.

A Mathieu, mon plus lointain et ancien compagnon.

A mes amis d'ailleurs, Simon Laurent Cyril Manu, et d'ici Hélène Benjamin Elodie, à la clique mahoraise, et à tous ceux que j'oublie qu'ils n'en prennent point ombrage.

A l'équipe du service de maladies infectieuses pour son humeur joyeuse, et pour m'avoir laissé du temps pour finir mes écrits.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	6
II. ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS	7
1. Epidémiologie.....	7
2. Facteurs de risque.....	7
3. Morbi-mortalité cardio-vasculaire.....	8
4. Classification.....	10
5. Evolution.....	11
6. Méthodes de diagnostic.....	13
6.1 Diagnostic de l’AOMI et du stade.....	13
6.2 Imagerie.....	15
7. Prise en charge.....	15
7.1 Facteurs de risque cardio-vasculaire.....	15
7.2 Spécifique.....	15
7.2.1 Stade d'ischémie d'effort permanente.....	17
7.2.2 Stade d'ischémie permanente chronique ou ischémie critique chronique.....	17
7.2.3 Iloprost.....	17
III. MALADIE DE BUERGER	19
1. Epidémiologie.....	19
2. Hypothèses physiopathologiques.....	20
2.1 Tabac.....	20
2.2 Génétique.....	20
2.3 Auto-immunité.....	20
2.4 Hémostase.....	20
2.5 Rôle de l'endothélium.....	21
3. Présentation clinique.....	21
3.1 Atteinte artérielle des membres.....	21
3.2 Atteinte veineuse.....	22
3.3 Autres atteintes.....	22
3.3.1 Atteinte articulaire.....	22
3.3.2 Atteinte nerveuse.....	22
3.3.3 Autres atteintes artérielles.....	23

4. Investigations paracliniques.....	23
4.1 Anatomopathologie.....	23
4.2 Biologie.....	23
4.3 Echocardiographie.....	24
4.4 Artériographie.....	24
5. Diagnostic positif.....	24
6. Evolution naturelle et pronostic.....	24
7. Traitement.....	25
7.1 Traitement conservateur.....	25
7.2 Traitement chirurgical.....	27
7.3 Traitement expérimental.....	27
IV. SCLERODERMIE.....	28
1. Généralités.....	28
2. Ulcères digitaux.....	29
2.1 Epidémiologie.....	29
2.2 Evolution.....	30
2.3 Physiopathologie.....	30
2.4 Evaluation.....	30
3. Prise en charge.....	31
3.1 Prise en charge curative.....	31
3.1.1 Traitement local.....	31
3.1.2 Traitement antalgique.....	32
3.1.3 Diagnostic et prise en charge des surinfections.....	32
3.1.4 Traitements vasodilatateurs.....	33
3.1.4.1 Inhibiteurs calciques.....	33
3.1.4.2 Dérivés de la Prostacycline.....	33
3.1.4.3 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.....	34
3.1.5 Autres traitements.....	34
3.2 Prise en charge préventive.....	35
3.2.1 Élimination des facteurs aggravants.....	35
3.2.2 Inhibiteurs calciques.....	35
3.2.3 Dérivés de la Prostacycline.....	35
3.2.4 Bosentan TRACLEER.....	35

3.3 Traitement chirurgical.....	36
V. ILOPROST.....	37
1. Pharmacodynamie.....	37
2. Pharmacocinétique.....	37
3. Indications.....	38
4. Effets indésirables.....	39
5. Durée des cures.....	39
VI. PERFUSIONS INTRAVEINEUSES D'ILOPROST : PROFIL DES PATIENTS ET TOLERANCE.....	43
1. Objectifs.....	43
2. Matériels et méthodes.....	43
3. Résultats.....	45
3.1 Caractéristiques des patients.....	45
3.2 Analyse primaire des données.....	48
3.2.1 Nombre de cures.....	48
3.2.2 Durée des cures.....	51
3.2.3 Vitesse maximale réelle de perfusion.....	52
3.2.4 Motif d'arrêt de la cure.....	53
3.2.5 Effets indésirables.....	54
3.2.5.1 Effets indésirables mineurs.....	54
3.2.5.2 Effets indésirables majeurs.....	54
3.2.5.3 Principaux facteurs associés à la survenue d'effets indésirables.....	55
3.2.6 Efficacité des cures.....	59
3.3 Rapport entre vitesse maximale réelle et théorique de perfusion, incidence de la durée de perfusion à la vitesse maximale réelle.....	60
VII. DISCUSSION.....	63
1. Population.....	63
2. Effets indésirables.....	65
3. Données manquantes.....	73
4. Perspectives.....	74
VIII. CONCLUSION.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	76

I. INTRODUCTION

La prise en charge des troubles trophiques des membres inférieurs et supérieurs est complexe. Les pathologies concernées sont essentiellement l'AOMI, la sclérodermie et autres connectivites, la maladie de Buerger. Les perfusions intraveineuses d'Iloprost sont largement utilisées, à visée curative, et de prévention de l'apparition de nouveaux ulcères. Cependant ses effets indésirables fréquents limitent son utilisation. Nous avons étudié la tolérance de ce traitement chez 39 patients traités dans le service de médecine interne du CHU de Brest, pendant 13 ans.

Nous évoquerons dans un premier temps trois des pathologies les plus concernées dans notre cohorte (AOMI, maladie de Buerger, sclérodermie), puis nous présenterons les résultats de notre étude, que nous discuterons dans un troisième temps.

II. ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (1). L'index de pression systolique de cheville (IPS), ou ankle-brachial systolic pressure index (ABI) des anglo-saxons, signe une sténose artérielle hémodynamiquement significative lorsqu'il est inférieur ou égal à 0,9.

Au-delà des classifications classiques de Fontaine ou de Rutherford, il paraît plus pertinent actuellement de distinguer l'ischémie d'effort, chronique, dont le pronostic est lié essentiellement au risque cardiovasculaire global, et l'ischémie de repos, pouvant être chronique ou aiguë, dont le pronostic est local.

1. Épidémiologie

La prévalence globale de l'AOMI, c'est-à-dire chez des patients asymptomatiques, a été estimée à 29 % aux États-Unis chez un groupe de 6979 patients (tous patients de plus de 70 ans et patients entre 50 et 69 ans ayant un antécédent de tabagisme et/ou de diabète) (2) ; à 19 % aux Pays-Bas (3), et pour des patients de plus de 65 ans à 19,6 % chez les hommes et 16,8 % chez les femmes en Allemagne (4) et jusqu'à 11 % en France (5). Ces estimations ont été basées sur la mesure de l'IPS. La prévalence chez les patients symptomatiques est plus difficile à estimer car les études sont fondées sur des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes, et que les diagnostics différentiels de claudication sont nombreux.

Il s'agit d'une pathologie largement sous-diagnostiquée ; ainsi on estime qu'en France un tiers des patients sont asymptomatiques, et que parmi les patients symptomatiques seule la moitié consulte (6).

2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'AOMI sont représentés par les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels, avec un rôle prépondérant du **tabac** avec un risque relatif (RR) supérieur à celui de la maladie coronaire, un effet dose-dépendant, et une diminution du RR après le sevrage (retour à l'incidence d'AOMI du non-fumeur après un an d'arrêt (7)). Le **diabète** est également un facteur de risque majeur, et plus généralement la résistance à l'insuline, avec des formes plus sévères d'AOMI,

et le recours plus fréquent à l'amputation, en raison de la neuropathie associée et de la résistance moindre aux infections.

On retrouve ensuite l'**âge** (cf figure 1) ; le **sexe** avec classiquement une prédominance masculine, qui tend à s'effacer avec l'âge ; l'**hypertension** ; les **dyslipidémies** – le rapport cholestérol total / HDL semblant être le plus significatif (7) - . L'**obésité**, l'**inflammation**, les états d'hyperviscosité et d'hypercoagulabilité, l'hyperhomocystéinémie et l'**insuffisance rénale chronique** sont classiquement reconnus comme facteurs de risque (8) ; les données concernant le lien avec obésité et hyperhomocystéinémie ne sont pas reconnues comme suffisantes par l'European Society of Cardiology (7).

3. AOMI et morbi-mortalité cardiovasculaire

La présence d'une AOMI est le signe d'une athérosclérose extrêmement évoluée, et représente ainsi un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire. Ainsi il est retrouvé une mortalité de 30 % à 5 ans dans la population de patients claudicants (8).

Les dernières recommandations américaines conseillent de réaliser la mesure de l'IPS pour évaluer le risque cardiovasculaire global des adultes asymptomatiques ayant un risque intermédiaire (9). Le risque est augmenté que l'IPS soit $< 0,9$ ou $> 1,3$ (5). Il a été montré une relation linéaire entre IPS $< 0,9$, mortalité, et événements cardiovasculaires sévères, sur une population de 6880 patients de plus de 65 ans, suivis pendant 3 ans. Le Hazard Ratio (HR) était de 1.7 (1.2–2.4, P , 0.001) pour un IPS entre 0,7 et 0,89 et de 3.6 (2.4–5.4, P , 0.001) pour un IPS $< 0,5$ (10). Ce risque est identique que le patient soit symptomatique ou non, à même niveau d'IPS.

Parmi 68880 patients de plus de 45 ans du registre international REACH, porteurs d'une atteinte symptomatique de l'athérosclérose, un peu plus de 12 % de la population du registre avaient une AOMI. Dans près de deux tiers des cas, l'AOMI s'associait à d'autres atteintes, coronaire (4,7%) plus que cérébrale (1,2%) (11).

Dans l'étude PARTNERS 16 % des patients avaient à la fois une AOMI symptomatique et une cardiopathie ischémique ou un antécédent d'AVC ischémique (2).

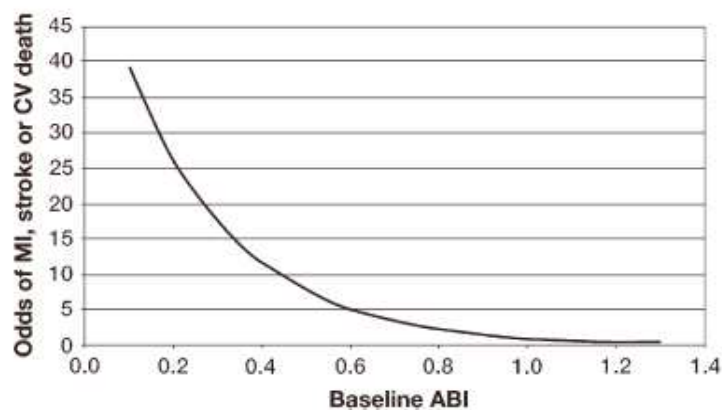
Il a été montré un risque d'accident vasculaire ischémique (AVCi) à 5 ans deux fois plus élevé chez les patients atteints d'AOMI, symptomatique ou non, que chez les sujets sans AOMI, et un risque

de décès par AVCi à cinq ans trois fois plus élevé (12).

Enfin l'association avec une sténose de l'artère rénale d'au moins 50 % est trouvée entre 23 et 42 % (contre 3 % chez les patients hypertendus) (8).

Ainsi, l'AOMI en soi est un facteur de risque indépendant de mortalité, cela a été montré dans une étude retrouvant un lien significatif entre IPS de repos et d'effort et mortalité à 5 et 10 ans (13) et confirmé par d'autres travaux (8). Parmi les patients avec une AOMI des stades I et II de Fontaine, 40 à 60 % mourront d'un infarctus du myocarde, 10 à 20 % d'un accident ischémique cérébral et 10 % d'une cause cardiovasculaire autre (8).

Figure 2 -d'après (8) et (14) : Relation entre IPS et événements cardiovasculaires, ajustée aux facteurs de risque.



4. Classification

La classification initiale de Fontaine (15), datant de 1952, est fondée uniquement sur des critères cliniques (stade I : AOMI asymptomatique, stade II : claudication intermittente, stade III : douleurs de décubitus, stade IV : troubles trophiques).

La classification de Rutherford, datant de 1986, reprend ces critères cliniques en y ajoutant un critère objectif : la pression de cheville de repos. Ainsi sont définis les grades II, catégorie 4 de douleur de décubitus (pression de cheville < 40 mmHg), grade III catégorie 5 de perte de substance faible et grade III catégorie 6 de perte de substance importante (pression de cheville < 60 mmHg) (16). Il semble cependant que ce critère objectif faisant tout l'intérêt de la classification de Rutherford ait été omis lors des conférences de consensus ultérieures (17).

Tableau 1 : Classification de l'AOMI : Stades de Fontaine et Grades de Rutherford.

Fontaine			Rutherford	
<i>Stade</i>	<i>Clinique</i>	<i>Grade</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Clinique</i>
I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
IIa	Claudication légère	I	1	Claudication légère
IIb	Claudication modérée à I sévère	I	2	Claudication modérée
		I	3	Claudication sévère
III	Douleurs de repos	II	4	Douleurs de repos
IV	Ulcération ou gangrène	III	5	Faible perte de substance
		IV	6	Perte de substance majeure

Il paraît plus intéressant actuellement de distinguer ischémie d'effort et ischémie de repos. Ainsi les dernières recommandations de l'HAS (2006) définissent-elles :

- **l'ischémie d'effort asymptomatique** : IPS < 0,9 ou abolition des pouls sans manifestations cliniques d'ischémie,
- **l'ischémie d'effort symptomatique** : IPS < 0,9 ou abolition des pouls avec manifestations cliniques d'ischémie,
- **l'ischémie permanente chronique** : douleurs de décubitus ou troubles trophiques depuis au moins 15 jours,
- **l'ischémie aiguë de membre** (1).

5. Evolution

L'AOMI asymptomatique ou ischémie d'effort asymptomatique est définie par un IPS < 0,9 ou par un IPS > 0,9 avec des signaux Doppler à la cheville anormaux (18). Il faut noter que l'évolution vers le stade d'ischémie critique d'une artériopathie sous-jacente semble identique que le patient soit ou non symptomatique (le caractère symptomatique dépendant en partie de l'activité physique du sujet), ce qui explique que l'on puisse voir des tableaux cliniques très sévères chez des patients auparavant asymptomatiques. La rapidité d'évolution est corrélée à la sévérité de la baisse de l'IPS initiale (8).

La claudication intermittente ou ischémie d'effort symptomatique traduit l'inadéquation entre les besoins des muscles impliqués dans la marche ou équivalent, et le débit artériel disponible pour ceux-ci (18). Une fois installée, la claudication intermittente reste relativement stable dans le temps, ce qui s'explique d'une part par le développement d'une collatéralité artérielle, d'autre part en raison d'une adaptation métabolique du muscle ischémique, et enfin par une modification de la démarche du patient pour se servir des muscles non-ischémiques.

L'évolution défavorable concerne 25 % des patients, et survient surtout dans la première année suivant le diagnostic. Le risque d'évolution vers une ischémie critique de jambe a été estimé être multiplié par deux pour l'âge supérieur à 65 ans, les dyslipidémies, un IPS < 0,7 ; par 2,5 pour un IPS < 0,5 ; par trois pour le tabac ; et par quatre pour le diabète (8). Le recours à un geste d'amputation majeure concernera moins de 2 % des patients claudicants (8), avec un risque annuel d'amputation inférieur à 1 % (19).

L'ischémie permanente chronique ou ischémie critique est définie par l'association de douleurs de décubitus ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours avec une pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil (1). On décrit trois stades de douleurs de décubitus : tout d'abord soulagées en mettant le talon hors du lit, puis nécessitant de laisser pendre la jambe hors du lit pour trouver le sommeil, enfin motivant de rester assis au fauteuil pour la nuit (18).

L'incidence de l'ischémie critique de jambe a été estimée à 220 par an par million de personnes sur des études épidémiologiques prospectives, mais de 500 à 1000 par an par million d'individus dans les pays européens et d'Amérique du Nord, en se basant sur l'histoire naturelle de l'AOMI et sur les taux d'amputation (17).

En moyenne 50 % de ces patients bénéficieront d'un geste de revascularisation, et jusqu'à 90 % dans certains centres plus interventionnistes. Parmi les patients non revascularisables ou chez qui un geste de revascularisation a échoué, donc pris en charge médicalement, on estime qu'à un an du diagnostic, 25 % des patients sont décédés, 25 % ont subi un geste d'amputation majeure, et 50 % sont en vie, sans avoir été amputés mais possiblement toujours symptomatiques (douleurs de repos et troubles trophiques) (8).

L'ischémie aiguë de jambe a une incidence estimée à 140 cas par an par million d'individus. Les causes emboliques sont de moins en moins fréquentes, du fait notamment d'une amélioration de la prise en charge de la fibrillation auriculaire, avec un recours plus fréquent et un monitoring plus efficace des traitements anticoagulants ; le deuxième mécanisme est celui d'une thrombose in situ. Le pronostic reste sombre malgré les traitements endovasculaires avec un taux d'amputation à 30 jours entre 10 et 30 % (8).

Les études sont contradictoires mais l'évolution et la diffusion des techniques de revascularisation ne semble pas avoir diminué de façon drastique le taux d'amputations, dont l'incidence varie entre 120 et 500 par an et par million d'individus. Comme pour l'évolution vers l'ischémie critique, il ne s'agit pas toujours de patients ayant une histoire ancienne et lentement progressive d'artériopathie ; il a été montré que plus de la moitié des patients amputés sous le genou étaient asymptomatiques six mois auparavant. Le ratio entre amputations sus et sous-gonales est environ de 1:1 (8).

6. Méthodes de diagnostic

6.1 Diagnostic de l'AOMI et du stade

Le diagnostic est tout d'abord clinique, d'interrogatoire à la recherche des symptômes de claudication artérielle et de douleurs ischémiques de repos, et d'examen avec la palpation symétrique des pouls distaux et l'auscultation ilio-fémorale. Il existe des dysgénésies de l'artère tibiale antérieure qui est absente ou hypoplasique dans 6 % des cas, comme cela est possible avec l'artère tibiale postérieure ; ainsi, chez les sujets normaux, le pouls pédieux est absent dans 7 à 9 % des cas, le pouls tibial postérieur est absent dans 3 à 4 % des cas, et les deux sont absents dans moins de 1 % des cas (18). Des signes indirects peuvent être recherchés comme une dépilation, une atrophie musculaire, des tissus sous-cutanés et de la peau (peau sèche et fissurée, hypochromie) (8).

Index de pression systolique de cheville

Il est obtenu en prenant la plus haute des pressions systoliques d'une cheville (artère tibiale postérieure ou artère tibiale), rapportée à la plus haute valeur des pressions systoliques humérales (droite ou gauche). L'index de pression systolique de cheville est considéré comme normal à 1 ± 1 déviation standard, et pathologique quand inférieur ou égal à 0,9 (sensibilité 95%, spécificité 100% pour des patients symptomatiques). Un IPS $> 0,9$ n'exclut pas une AOMI. La déviation standard de la mesure de l'IPS est estimée entre 0,06 et 0,11 tant en inter- qu'en intra-observateurs (18).

Les recommandations concernant la méthode de mesure sont semblables, que ce soient celles de la Société Française de Médecine Vasculaire (18), ou de l'American Heart Association (20) :

- patient allongé en décubitus depuis 5 à 10 minutes, en veillant à garder les pieds chauds
- largeur du manchon 1,2 à 1,5 fois le diamètre du membre, à placer juste au-dessus de la malléole
- éviter de placer le manchon au niveau d'un pontage distal (risque de thrombose)
- utilisation du même appareil pour les différentes mesures
- commencer par mesurer la pression humérale
- utilisation d'une sonde Doppler 8/10 MHz pour la mesure à la cheville.

Signal Doppler

Le signal systolique Doppler normal des artères des membres inférieurs est triphasique (onde de flux ample brève, onde de reflux et seconde onde de flux) ; il est anormal si diphasique ou

monophasique. Il complète l'IPS dans le cadre de la détection de l'AOMI chez le patient asymptomatique : si l'IPS est $> 0,9$ avec des signaux Doppler de cheville anormaux, il s'agit d'une AOMI avec médiacalcosse jambière probable, si l'IPS est $> 1,5$ avec des signaux Doppler de cheville normaux, il s'agit d'une médiacalcosse jambière sans AOMI (18).

Pole test

C'est l'équivalent de la mesure de « l'angle de suffisance artérielle de BUERGER » (test de décoloration plantaire à l'élévation du talon) ; il est utilisé lors qu'on ne dispose pas d'appareil de mesure de la pression digitale. Le principe est de mesurer la hauteur d'élévation du pied, en cm d'H₂O et en prenant comme zéro le cœur, à laquelle le flux artériel disparaît ; l'objectif est le diagnostic d'ischémie critique chronique (< 50 mmHg à la cheville, avec la correspondance 13 cm d'H₂O = 10 mmHg) (18).

Pression systolique d'orteil

Cette mesure est utilisée en cas de médiacalcosse jambière, de suspicion de lésion des artères du pied et pour mesurer le degré d'ischémie. Il s'agit d'un manchon adapté à la taille de l'orteil avec un capteur de signal pulpaire. La pression normale, quel que soit l'orteil, est de 120 ± 20 mmHg, le seuil d'anormalité est à 60-80 mmHg et le seuil d'ischémie critique est à 30 mmHg (18). De cette valeur découle l'index de pression systolique d'orteil, qu'il est recommandé d'utiliser lorsque l'IPS est $> 0,9$ et la suspicion diagnostique d'AOMI forte (diabète et âge avancé) (21).

Pression transcutanée d'oxygène ou TcPO₂

L'électrode est positionnée sur le dos du pied, au niveau du premier espace métatarsien. La peau est chauffée à 44°C, la valeur normale est de 60-64 mmHg. L'intérêt de cet examen est la quantification du degré d'ischémie :

- TcPO₂ normale chez le sujet asymptomatique ou claudicant
- TcPO₂ < 35 mmHg chez le patient en ischémie chronique permanente non critique
- Une TcPO₂ ≤ 10 mmHg définit l'ischémie chronique critique (18).

Test de marche sur tapis roulant ou test de Skinner-Strandness

Il est utilisé pour affirmer une AOMI chez un patient claudicant dont l'IPS de repos est $> 0,9$ (le diagnostic est confirmé si l'IPS chute de 20 % après l'effort), ou pour mesurer de manière standardisée le périmètre de marche.

Dans le protocole initial la vitesse est de 3,2 km/h et la pente de 10 à 12 % (18).

6.2 Imagerie

Angiographie : c'est l'examen de référence, qui a été supplanté par les examens d'imagerie non-invasifs, et dont l'utilisation est aujourd'hui limitée aux procédures endo-vasculaires en raison de ses effets indésirables (généraux : réactions allergiques à l'iode, insuffisance rénale aiguë, irradiation ; locaux : dissection artérielle, embolie, pseudo-anévrisme, fistule artério-veineuse, hématome) (8) (7).

Echo-Doppler artériel : dénué d'effets secondaires, il permet une évaluation hémodynamique (détection et localisation des lésions vasculaires, quantification de leur extension et de leur sévérité) ; ses limites sont liées à l'expérience de l'opérateur, et à la difficulté d'évaluation des artères calcifiées (8).

Imagerie par Résonance Magnétique : elle permet une reconstruction en trois dimensions, et n'est pas artéfactée par les calcifications. Ses limites sont liées à ses contre-indications (pacemaker, stimulation cordonnale postérieure, implants cochléaires, clips intracrâniens, claustrophobie...) (8).

Angioscanner : les effets secondaires généraux sont identiques à ceux de l'angiographie, mais cet examen permet une reconstruction en trois dimensions ; les calcifications artérielles et les stents sont source d'artéfacts (8).

7. Prise en charge

7.1 Facteurs de risque cardiovasculaires

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est à mettre en place à tous les stades de l'AOMI. Il convient en premier lieu d'appliquer des règles hygiéno-diététiques, en insistant sur l'arrêt du tabac ; les conseils alimentaires à visée hypolipémiante et hypocalorique, avec un objectif d'IMC $\leq 25\text{kg/m}^2$ et de LDL cholestérol $< 1\text{g/L}$ voir $< 0,7\text{ g/L}$ si possible ; en ce sens l'exercice physique est également à recommander (30 minutes par jour).

La prise en charge médicamenteuse ciblera :

- l'introduction d'une **statine** (réduction du risque d'événement cardiovasculaire prouvé avec la Simvastatine, chez les patients présentant une atteinte de l'athérosclérose, quel que soit le bilan lipidique initial (22)), avec un objectif de LDL-cholestérol $<1\text{g/L}$ voire $<0,7\text{g/L}$ si possible, ou une réduction de 50 % du taux initial.
- la prise en charge de l'**hypertension artérielle** avec un objectif $\leq 140/90$ mmHg, et $\leq 130/80$ mmHg chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux chroniques. Les IEC sont à privilégier (diminution du risque d'événement cardiovasculaire de 25 % dans cette population), en l'absence d'insuffisance cardiaque associée. Les bêta-bloquants ne sont pas contre-indiqués.
- l'équilibration du **diabète** avec un objectif d'HbA1c $< 6,5$ %.
- la mise en place d'un **traitement antiagrégant** plaquettaire en privilégiant le Clopidogrel, qui a montré sa supériorité face à l'aspirine dans cette population, en termes de réduction du risque d'événement cardiovasculaire (7).

Il est à noter que les recommandations de 2005, révisées en 2011, de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA), présentent le Clopidogrel comme une simple « alternative » à l'aspirine (19) (21) ; de même les recommandations HAS ne précisent pas de supériorité d'un des deux antiagrégants (1). Cela est d'autant plus étonnant que l'étude sur laquelle se fonde l'ESC date de 1996 (23). Pour le reste elles sont superposables à celles de l'European Society of Cardiology (ESC) (7).

7.2 Spécifique

7.2.1 Stade d'ischémie d'effort permanente

Traitement non médicamenteux

L'entraînement à la marche est recommandé en cas de claudication intermittente, il a été montré efficace en terme d'amélioration du périmètre de marche ; 30 à 45 minutes d'exercice par jour, 3 jours par semaine, sont préconisés pour une durée d'au moins 12 semaines (19).

Traitement médicamenteux

Les recommandations de l'ESC 2011 retiennent un effet bénéfique en termes d'augmentation du périmètre de marche des traitements par Cilostazol, Naftidofuryl et Pentoxyfyline. Les statines auraient également un effet bénéfique sur ce paramètre (7). Le document américain ne retient que le Cilostazol et la Pentoxyfyline (19), alors que l'HAS ne préconise pas l'utilisation des vasodilatateurs en dehors de l'Iloméline (1).

Stratégie

La prise en charge décrite ci-dessus est à appliquer pendant 3 mois, au-delà desquels en l'absence d'amélioration avec une symptomatologie invalidante, ou d'aggravation, un bilan morphologique peut être réalisé en vue d'un geste de revascularisation (1).

7.2.2 Stade d'ischémie permanente chronique ou ischémie critique chronique

En sus de la prise en charge de la douleur, et éventuellement d'une infection associée en cas de troubles trophiques, une revascularisation est à envisager en urgence; en cas d'échec ou de non-faisabilité un traitement médical par prostaglandines est à envisager, selon les recommandations HAS et de l'ACC/AHA (1) (7) (19) (21).

7.2.3 Iloprost

L'Iloprost a été étudié dans la prise en charge troubles trophiques de l'AOMI. Six études ont été réalisées en double-aveugle, contre placebo. Parmi celles-ci l'étude de Norgren et al. (24) a porté sur 103 patients atteints d'AOMI avec troubles trophiques ; les patients recevaient deux semaines de perfusions, soit de l'Iloprost, soit un placebo. A 6 mois, les résultats n'étaient pas significatifs concernant le critère principal de jugement, la réduction de taille des ulcères d'au moins un tiers (groupe Iloprost 41,3 %, groupe placebo 25 %, $p=0,082$). Une étude du Royaume-Uni portant sur 151 patients avec AOMI stade III ou IV a montré un bénéfice clinique de l'Iloprost, comparé au placebo. Les critères de jugement étaient une réduction de la taille des ulcères et une diminution des douleurs de repos. Après 14 à 28 jours de traitement, 45 % des patients avec Iloprost étaient améliorés contre 29 % dans le groupe placebo ($p<0,05$). L'amélioration était maintenue à 6 mois (42/26 %, $p<0,01$), et 31 % des patients du groupe Iloprost contre 47 % dans le groupe placebo subissaient une amputation majeure ($p<0,05$) (25). L'étude de Brock FE. et al. (26), comparant

Iloprost à un placebo, trouvait une différence significative de guérison partielle (1/3) ou complète des ulcères d'une population de patients AOMI et diabétiques ($p < 0,05$), à la fin des 28 jours de perfusion. Diehm C. et al montraient les mêmes résultats sur une population de 103 patients avec AOMI stade IV (61,5 versus 17 % de guérison ou d'amélioration, $p < 0,05$) (27). Enfin, une étude allemande, a comparé l'efficacité de l'Iloprost à un placebo, chez 102 patients avec douleurs de décubitus dans un contexte d'AOMI. Après 14 jours de perfusion, les patients du groupe Iloprost avaient une amélioration significative de leurs douleurs par rapport à ceux du groupe placebo (62,5 versus 42,6 %, $p < 0,05$) (28).

III. MALADIE DE BUERGER

La maladie de Buerger ou Thromboangéite oblitérante (TAO) est une artériopathie non-athéromateuse, segmentaire, inflammatoire, du sujet jeune, touchant les artères et les veines de petit et de moyen calibre (29). Elle n'est pas définie comme une vascularite à part entière de par sa forte association à la consommation de tabac, le respect relatif de la paroi des vaisseaux, l'absence habituelle de signes systémiques et de stigmates d'auto-immunité, et la normalité des paramètres inflammatoires (30). Bien que la base du traitement reste l'arrêt complet et définitif du tabac, les traitements par agonistes des prostaglandines sont utilisés avec succès, et des essais de thérapies géniques ou cellulaires paraissent prometteurs.

1. Epidémiologie

En l'absence de critères spécifiques de diagnostic, la prévalence de la maladie de Buerger est difficile à estimer. La répartition est ubiquitaire, mais semble prédominer au Moyen-Orient, en Asie, en Extrême-Orient par rapport à l'Europe ou à l'Amérique du Nord. Ainsi la prévalence de la TAO parmi les artériopathies périphériques est de 0,5 à 5,6 % en Europe, de 45 à 63 % en Inde, de 16 à 66 % en Corée du Sud et au Japon, et jusqu'à 80 % chez les juifs Ashkénases d'Israël (31).

L'incidence en Amérique du Nord a été estimée de 8 à 11,6 pour 100 000 personnes par an (32), et paraît y être en baisse : 104 cas pour 100 000 admissions à la Mayo Clinic en 1949 contre 13 cas pour 100 000 admissions en 1986, ce qui peut être lié à la fois à la diminution de la consommation de tabac, comme à l'évolution des critères diagnostiques. Cette diminution de l'incidence mais est également soulignée par d'autres auteurs pour la Pologne, l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et l'Asie (33), mais n'est pas retrouvée dans d'autres pays, notamment au Moyen-Orient (29) .

Les hommes sont atteints de manière nettement prédominante, mais ce rapport tend à se minorer, une étude française retrouvant 14,5 % de femmes atteintes dans une série entre 1984 et 1991, contre 23 % dans une autre série en 1990 (34) (31) ; cette évolution est retrouvée dans une série polonaise, avec 5 % de femmes entre 1964 et 1970 contre 9,3 % entre 1970 et 1995 (33), et cette tendance semble être en partie liée à l'augmentation du tabagisme chez les femmes et à la diminution chez les hommes.

La maladie de Buerger est une maladie de l'adulte jeune : dans une série américaine, portant sur 112 patients entre 1970 et 1987, la moyenne d'âge était de 42 ans, avec des extrêmes de 20 et 75 ans, et 7 % des patients avaient plus de 60 ans (31).

2. Hypothèses physiopathologiques

2.1 Tabac

Le rôle de l'intoxication tabagique est central dans l'initiation et la progression de la maladie (29), et ce sous quelque forme que ce soit (fumé en cigarettes ou cigares, chiqué, ou prisé). Bien qu'un article ait rapporté un cas chez un non consommateur de tabac, il faut considérer qu'il n'y a pas de maladie de Buerger sans tabagisme (35).

Il semble exister une relation dose-dépendante, comme cela a été montré dans une étude indienne retrouvant un Odds-Ratio de 58,8 pour la maladie de Buerger chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes par jour en comparaison aux fumeurs de moins de 10 cigarettes par jour (33).

Le type de tabac et de papier à cigarettes pourrait jouer un rôle (31), et des atteintes similaires sont retrouvées chez les fumeurs de cannabis, bien que cette consommation soit souvent associée à celle de tabac.

2.2 Génétique

L'hypothèse d'une prédisposition génétique à développer une maladie de Buerger est née de la diversité de répartition géographique ; différentes études ont retrouvé un haplotype HLA favorisant, mais de manière peu significative et surtout différant selon le pays d'origine des patients étudiés (30) (33) (31).

2.3 Auto-immunité

L'hypothèse d'un rôle de l'auto-immunité a été exploré ; ainsi ont été montrés une réactivité plus importante des lymphocytes de patients avec maladie de Buerger aux collagènes de type I et III, constituants des parois vasculaires, ainsi que la présence d'anticorps anti-collagène, cependant ces résultats ont été considérés non-spécifiques et n'ont pas été confirmés (30). Des résultats contradictoires existent aussi quant à la présence d'ANCA (33). Des taux élevés d'anticorps anti-

élastine ont été trouvés en phase aiguë chez des patients avec maladie de Buerger, et des nécroses des extrémités ont été induites en 3 semaines chez le lapin après immunisation par des chaînes kappa d'élastine, mais ces résultats ne permettent pas de conclure à un mécanisme physiopathogénique direct (33).

2.4 Hémostase

La présence à l'anatomopathologie de thrombi dans les vaisseaux atteints a mené à rechercher une thrombophilie chez les patients avec maladie de Buerger. Une étude portant sur 36 patients a retrouvé 35 porteurs de la mutation G20210A du gène de la prothrombine, dont 29 homozygotes, sans anomalie retrouvée dans le groupe contrôle (les autres mutations recherchées, facteur V Leiden et A4070G, n'étaient pas trouvées) (36) ; ces données n'ont pas été confirmées par une autre étude dans laquelle le bilan de thrombophilie était plus exhaustif (37) (33).

2.5 Rôle de l'endothélium

Les cellules endothéliales jouent un rôle central dans la maladie de Buerger, avec d'une part un trouble de la relaxation dépendante de l'endothélium, des expériences ayant montré chez des patients, aussi bien dans les membres atteints que sains, une vasodilatation en réponse au NO (vasodilatateur indépendant de l'endothélium) mais pas à l'Acétylcholine (vasodilatateur dépendant de l'endothélium) (29) ; d'autre part une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion (33) (31).

Au total, l'étiologie de la maladie de Buerger reste inconnue, associant prédisposition génétique, rôle du tabac, réaction auto-immune et de l'hémostase.

3. Présentation clinique

3.1 Atteinte artérielle des membres

La claudication de la plante du pied est un signe fréquent et relativement précoce de maladie de Buerger, de 63 % (35) à 44 % (33) selon les séries ; au cours de l'évolution cette claudication peut s'étendre au mollet.

Un phénomène de Raynaud peut être présent (de 2 à 44%) (33) (29) (30). Les douleurs de repos des mains et des pieds apparaissent également précocement. A ce stade les pouls périphériques et les IPS peuvent être normaux, et la positivité du test d'Allen est alors un signe clinique évocateur d'une atteinte de la vascularisation distale (31).

Les troubles trophiques sont présents dans 76 % des cas au diagnostic dans la série d'Olin (29), contre 7 % dans la série de Malecki (33).

Les membres inférieurs sont atteints dans 100 % des cas de maladie de Buerger, contre 44 % pour les membres supérieurs (33).

3.2 Atteinte veineuse

Il s'agit de thrombophlébites superficielles migratrices, présentes dans 40 à 60 % des cas, pouvant affecter membres supérieurs et inférieurs, et dont l'évolution est parallèle à celle de l'activité de la maladie (30).

3.3 Autres atteintes

3.3.1 Atteinte articulaire

Des monoarthrites aiguës migratrices, non-érosives, touchant préférentiellement les genoux et les poignets, durant de 2 jours à 2 semaines, et précédant les signes ischémiques jusqu'à 10 ans, sont décrites dans 12,5 % des cas (30). De manière plus anecdotique ont été publiés des cas de spondylarthropathies HLA B27 positives associées à la maladie de Buerger (30), de polyarthrites et de syndromes du canal carpien (31).

3.3.2 Atteinte nerveuse

Les douleurs des doigts et des orteils sont parfois disproportionnées par rapport à l'atteinte artérielle sous-jacente (31), et des paresthésies sont décrites dans 15 % (33) à 69 % (29) des cas ; ces anomalies pourraient être liées à une neuropathie ischémique ou à une atteinte inflammatoire du paquet nerveux.

3.3.3 Autres atteintes artérielles

De rares atteintes atypiques aorto-iliaques (33), des artères digestives, cérébrales, coronaires (30), ont été signalées.

4. Investigations paracliniques

4.1 Anatomopathologie

Les analyses histologiques, bien que rarement réalisées en dehors d'autopsies en raison des difficultés de cicatrisation et de leur peu d'intérêt diagnostique, ont été bien décrites. Il est possible de biopsier une thrombophlébite superficielle, les aspects étant superposables à ceux décrits dans les lésions artérielles (35). L'atteinte est segmentaire et plurifocale, touchant les artères et veines des extrémités distales, de petit et moyen calibre (1-5 mm de diamètre). Il n'est pas retrouvé de nécrose fibrinoïde, et l'architecture du vaisseau est préservée, ce qui distingue la maladie de Buerger de l'athérosclérose et des autres types de vascularites systémiques dans lesquelles existe une atteinte de la limitante élastique interne (LEI). Les lésions sont non spécifiques et dépendent de la durée d'évolution de la maladie ; à la phase aiguë, il est retrouvé des thromboses souvent occlusives, constituées de macrophages et de cellules dendritiques; l'infiltrat prédomine dans l'intima, avec des lymphocytes CD3+ (CD4+ et CD8+ en nombre équivalent), des dépôts d'immunoglobulines et de complément le long de la LEI. L'aspect de pan-vascularite est rarement observé. A la phase tardive on note une organisation du thrombus avec recanalisation et vascularisation importante de la média, vaisseau occlus, et une importante fibrose adventicielle et péri-artérielle (33) (30).

4.2 Biologie

La normalité des paramètres biologiques est la règle et constitue un des éléments du diagnostic positif de la maladie de Buerger. Ainsi l'hémogramme, le bilan hépatique, le bilan rénal et l'analyse urinaire, la glycémie à jeun et les paramètres inflammatoires sont normaux. Au plan immunologique, les ANCA sont négatifs, les anticorps antinucléaires dont les marqueurs de sclérodémie également, de même que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-CCP et le dosage du complément. Enfin le bilan doit comprendre les tests d'hémostase, dont la recherche d'anticorps antiphospholipides (35).

4.3 Echocardiographie

L'échocardiographie transthoracique et/ou transoesophagienne permettent d'éliminer une cause embolique cardiaque.

4.4 Artériographie

Il n'existe pas de donnée angiographique pathognomonique de la maladie de Buerger (31) ; il s'agit d'une atteinte distale des artères de moyen et petit calibre (artères palmaires, plantaires, tibiales, péronières, ulnaires, radiales, et des artères digitales des doigts et des orteils), segmentaire, plus sévère en distalité, sans argument pour une athérosclérose ni pour une source embolique. L'aspect classique en « tire-bouchon » (ou « cork-screw » des anglo-saxons ou signe de Martonel) correspond à une dilatation des collatérales et peut donc se voir dans toutes les atteintes artérielles distales (Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, CREST-syndrome, vascularite rhumatoïde, Syndrome des Anti-Phospholipides, syndrome de Sharp) (29).

5. Diagnostic positif

Du fait de l'absence de marqueur spécifique de la maladie de Buerger, de nombreux critères diagnostiques ont été élaborés, basés à la fois sur des critères d'exclusion et des éléments cliniques et artériographiques compatibles avec le diagnostic (30). On peut citer les critères de Mills and Porter, Shionoya, Papa, et d'Olin (33) qui sont parmi les plus récents et dont l'utilisation est recommandée (33) (38). Ceux-ci comprennent un âge de survenue avant 45 ans, un tabagisme actif, des symptômes d'ischémie distale des membres, des tests biologiques éliminant pathologies auto-immunes et diabète sucré, l'exclusion d'une source embolique proximale, et des données artériographiques compatibles sur les membres cliniquement atteints et non-atteints (29).

6. Evolution naturelle et pronostic

Le pronostic est tout d'abord local et fonctionnel, lié au risque d'amputation ; l'évolution est émaillée de poussées et de rémissions. Dans une série de 111 patients suivis pendant 15,6 ans, le risque d'amputation était de 25 % à 5 ans, de 38 % à 10 ans et de 46 % à 20 ans ; un lien très fort était trouvé avec la poursuite ou l'arrêt de l'intoxication tabagique ; ainsi le risque d'amputation

disparaissait 8 ans après l'arrêt du tabac, avec un taux d'amputation de 84,3 % en cas de poursuite du tabac contre 30,6 % en cas d'arrêt du tabac (32). Des résultats similaires ont été montrés dans une étude nationale japonaise portant sur 850 patients, avec un risque d'amputation 2,73 fois plus élevé chez les patients qui continuaient de fumer (30).

Il n'est classiquement pas décrit d'augmentation de morbi-mortalité dans la maladie de Buerger, avec une survie de 90 à 95 % à 10 ans et de 85 % à 25 ans (30), ce qui est remis en cause par l'étude de Cooper et al. (32). Celle-ci retrouve une augmentation de la mortalité, qui reste élevée y compris après l'arrêt du tabac, et lors du suivi à long terme, avec à 20 ans 75 % de troubles métaboliques (intolérance au glucose et diabète, dyslipidémie et hyperuricémie), et 13,6 % d'atteinte artérielle proximale typique d'athérosclérose en cas de suivi supérieur à 8 ans.

7. Traitement

7.1 Traitement conservateur

Au vu du rôle central joué par l'intoxication tabagique dans l'initiation, le développement et le pronostic de la maladie de Buerger, et le fait que ce soit le seul traitement ayant prouvé son efficacité définitive (29), tous les moyens doivent être mis en œuvre pour sevrer les patients, et ce de manière définitive. L'utilisation des substituts nicotiques semble controversée (29) ; le soutien psychologique, les agonistes du système endocannabinoïde doivent être utilisés. Ce sont 43 à 70 % des patients qui réussiront à arrêter de fumer (30). La notion selon laquelle les patients TAO seraient plus difficiles à sevrer que les patients atteints d'athérosclérose serait fautive (29).

La prise en charge locale des plaies, pour éviter la surinfection et permettre la cicatrisation, est le second élément majeur à mettre en place en cas de troubles trophiques (31) (30). On préviendra également les traumatismes physiques et au froid (31) (30) (35) (38).

Les assauts liquidiens (ou expansion volémique), la stimulation cordonale postérieure, n'ont pas prouvé leur efficacité de manière satisfaisante (30); l'utilisation d'antiaggrégants et d'anticoagulants, le traitement par Cilostazol non plus (30) ; les inhibiteurs calciques sont recommandés de manière consensuelle.

Une équipe a utilisé la Streptokinase par voie intra-artérielle dans des cas d'ulcère, avec un recours à

l'amputation évité dans 58 % des cas ; cependant l'étude portait sur 11 patients et les résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres équipes (38).

L'utilité de la sympathectomie dorsale ou lombaire (et la sympatholyse percutanée pré-opératoire pour juger du bien-fondé de l'opération) est controversée (31) ; une étude a montré son infériorité par rapport à l'Iloprost (39).

L'Iloprost intraveineux a été comparé à l'Aspirine dans une étude multicentrique européenne portant sur 152 patients atteints de maladie de Buerger. Cette étude était prospective, randomisée, et menée en double aveugle. L'Iloprost était administré par voie intraveineuse pendant 28 jours. Une évaluation à 28 jours et à 6 mois prenait en compte la taille des lésions trophiques, la douleur et la consommation d'antalgiques. Les patients étaient considérés comme répondeurs si la réduction de la surface lésionnelle totale était supérieure à 50 %. Parmi les 133 patients retenus pour l'analyse, 68 ont reçu de l'Iloprost et 65 de l'Aspirine. Les caractéristiques démographiques et les traitements annexes n'étaient pas différents dans les deux groupes. A 28 jours, 85 % des patients ont été considérés comme répondeurs contre 17 % des patients traités par Aspirine ($p=0,05$). A 6 mois, 95 patients étaient toujours suivis ; 88 % des patients traités par Iloprost étaient répondeurs contre 21 % des patients traités par Aspirine ($p<0,05$) (40).

Ces résultats n'ont depuis pas été confirmés par d'autres études, notamment contre placebo. Une récente étude turque, ouverte, prospective, portant sur 150 patients avec maladie de Buerger, a trouvé une efficacité de 60,2 % sur la guérison complète des ulcères initiaux , en comparaison aux troubles trophiques à l'inclusion ($p<0,001$) (41). Il est peu probable que des études plus significatives, avec un design différent (études de supériorité, et à fortiori contre placebo), soient un jour réalisées étant donné le peu de traitements alternatifs dans cette pathologie.

L'essai de l'Iloprost par voie orale n'a pas montré de bénéfice contre placebo en terme de guérison des ulcères, dans un étude randomisée en double aveugle, chez des patients avec maladie de Buerger, mais une amélioration des douleurs et une diminution de la consommation d'antalgiques. Le traitement était administré pendant 8 semaines à la dose de 100 ou 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$ (42).

Suite à l'efficacité démontrée du Bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'Endothéline-1 (puissant vasoconstricteur), dans l'HTAP et dans la prévention des récurrences d'ulcères dans la sclérodermie systémique (études RAPIDS 1 et RAPIDS 2 (43) (44)), une étude non randomisée non

contrôlée a été réalisée chez des patients avec maladie de Buerger. Sur 12 patients inclus, tous sauf un avaient des ulcères actifs, cinq avaient arrêté de fumer, aucun ne recevait de traitement concomitant. La dose de Bosentan était de 62,5mg deux fois par jour pour un mois, puis 125 mg deux fois par jour, avec un suivi médian de 20 mois (11-40). Au plan clinique, sur 13 extrémités, 12 ulcères étaient améliorés, deux amputations étaient nécessaires, et une amélioration des flux artériels étaient observés chez 10 des 12 patients en artériographie et en IRM (45). Ces résultats nécessitent d'être vérifiés, et sont peu significatifs tels quels.

7.2 Traitement chirurgical

Il consiste principalement en des amputations ; les opérations de revascularisation ne sont que très rarement réalisées en raison du caractère distal et diffus des lésions, du fort taux de ré-occlusions sur pontages à ce niveau, et de la courte survie du greffon, bien que des études aient prouvé une guérison des ulcères dans 91 % des cas en cas de greffe (33). D'autres techniques nécessitent d'être évaluées (greffe omentale, greffon pédiculé) (30).

7.3 Traitement expérimental

En raison du peu de possibilité thérapeutiques dans la maladie de Buerger, des études encourageantes ont été menées avec des injections intramusculaires d'ADN du VEGF ; quatre patients sur six ont présenté une guérison ou une amélioration des ulcères, et cinq sur sept un développement de collatérales autour du site d'injection (30).

Des résultats prometteurs ont également été obtenus par autogreffe de moelle osseuse au niveau tibial, avec une guérison des ulcères chez 15 patients sur 17 au bout d'un suivi de 19 mois (30).

IV. SCLERODERMIE

1. Généralités

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune, associant d'une part des anomalies de la microcirculation responsables d'une hyperréactivité au froid, d'autre part une accumulation de matrice extracellulaire aboutissant à une fibrose intéressant principalement la peau, le poumon, le cœur et le tube digestif.

La physiopathologie de la ScS est complexe et encore mal comprise. Elle associe des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules du système immunitaire.

La ScS touche avec prédilection le sexe féminin (3 à 8 femmes pour un homme) (46) et débute vers 50 ans. Sa prévalence est encore mal connue, avec une disparité importante en fonction des pays. Elle est estimée en Europe entre 100 à 200 cas par million d'habitants (47), 20 à 80 par million d'habitants en Asie (sous-estimation probable), et 158 par million d'habitants dans une étude française de 2004 (46).

La classification des Sclérodermies a évolué au cours des années. En 1980 l'American Rheumatism Association (48) retenait comme critère majeur une sclérodermie cutanée proximale, et comme critères mineurs une sclérodactylie, une cicatrice déprimée ou une perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale, et une fibrose pulmonaire des bases. Leroy et al., en 1988, distinguaient des formes diffuses, d'extension cutanée rapide, avec un risque d'atteinte viscérale important dans les trois premières années d'évolution, et des formes limitées, d'évolution moins rapide, comprenant moins d'atteintes viscérales, et associées à un taux élevé d'anticorps anti-centromères (49). La notion de sclérodermie *sine scleroderma* est apparue en 2000, pour des patients présentant un syndrome de Raynaud, des anomalies à la capillaroscopie, des atteintes spécifiques d'organes, mais sans infiltration cutanée (50). Enfin des critères de classification des formes précoces de sclérodermie ont été publiés, comprenant la présence d'un phénomène de Raynaud, associé à des anomalies capillaroscopiques ou des anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique (51).

En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue donc :

- les formes cutanées diffuses de la maladie, caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc,
- les formes cutanées limitées, au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités, mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux,
- les formes limitées ou sclérodermie *sine scleroderma*, au cours desquelles la peau est épargnée.

Les anticorps de la sclérodermie sont représentés par les anticorps anti-centromères, associés préférentiellement aux formes limitées, les anticorps anti-Scl70 (ou anti-topoisomérase I), associés aux formes diffuses ; les anticorps anti-RNA polymérase III sont plus volontiers trouvés en cas de crise rénale sclérodermique. Enfin, associés aux syndromes de chevauchement on notera les anti-U1RNP (syndrome de Sharp) et les anti-U3RNP (syndrome de chevauchement polymyosite-sclérodermie).

La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie (survie de 35 à 82 % à 10 ans selon les études), et en particulier dans les formes diffuses (survie de 53,4 % à 10 ans) au cours desquelles les atteintes viscérales sont plus fréquentes : pneumopathie infiltrante diffuse (PID) (12 à 14 % des cas), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (8 à 12% des cas), atteinte digestive basse, crise rénale sclérodermique, atteinte cardiaque. Les deux premières causes de décès liées à la ScS sont l'HTAP et la PID (47) (46).

2. Ulcères digitaux

2.1 Epidémiologie

Les ulcères digitaux sont une complication fréquente de la ScS observée avec une prévalence élevée (entre 35 et 58 % selon les études (47)), qui varie selon les formes cliniques : 43 % dans les formes cutanées limitées versus 51 % dans les formes diffuses ; et selon l'immunologie : 51 % en présence d'anticorps anti-Scl-70, versus 42 % en présence d'anticorps anticentromère (52). Ils sont plus fréquents chez les hommes, dans la population noire américaine que caucasienne, et leur présence est également corrélée à la durée d'évolution de la ScS (47).

2.2 Evolution

Le délai médian d'apparition du premier ulcère, à partir du premier signe clinique (hors phénomène de Raynaud), est d'environ 2 ans. 20 à 40 % apparaissent dans la même année. Ces ulcères sont récidivants et leur cicatrisation est par définition lente, pouvant dépasser 6 mois, ce qui les différencie des gangrènes ischémiques. Un tiers des patients vont présenter des complications sévères à type d'infection, de gangrène et certains nécessiteront une amputation (47).

2.3 Physiopathologie

La physiopathologie des ulcères digitaux est complexe, faisant intervenir des facteurs vasculaires, reflétés par le syndrome de Raynaud, et des facteurs mécaniques.

L'atteinte vasculaire est initialement vasomotrice et réversible ; progressivement vont participer à une obstruction de la lumière des vaisseaux : une apoptose des cellules endothéliales, une prolifération intimale, une production augmentée de substances vasoconstrictrices (endothéline-1), et une production diminuée de substances vasodilatatrices (prostacycline, monoxyde d'azote), un déséquilibre du contrôle neurovasculaire avec activation des récepteurs alpha-2 adrénergiques, une activation des plaquettes conduisant à la production de thromboxane, à action vasoconstrictrice, un déficit de la fibrinolyse, une déformabilité diminuée des globules rouges, une activation des globules blancs, une augmentation de la viscosité .

L'atteinte mécanique est liée aux traumatismes extérieurs (main malhabile car déformée et douloureuse), sur une peau sous tension en raison des déformations (calcinoses, rétractions tendineuses), et d'une stase liée à l'immobilité.

Bien que certains auteurs différencient les ulcères pulpaux distaux, liés à l'ischémie, des ulcères des convexités articulaires liés aux traumatismes et aux calcinoses, cette distinction est sans utilité en pratique tant les deux phénomènes sont intriqués et leur prise en charge identique (52).

2.4 Évaluation

Les ulcères digitaux de la ScS peuvent être situés sur toutes les zones digitales, de taille et de type

variable (hyperkératosiques, fibrineux, nécrotiques), souvent très douloureux. Une atteinte des ongles est possible.

Ces aspects doivent être différenciés d'une gangrène ischémique, liée à une atteinte de plus gros vaisseaux ; les lésions seront alors plus étendues, sous forme de placards nécrotiques, et d'évolution rapide.

Une acro-ostéolyse peut être mise en évidence sur les radiographies standard, dont la sévérité est parallèle à celle des ulcères.

Un bilan vasculaire minimal avec TcpO₂, écho-Doppler doit être réalisé initialement selon des recommandations d'experts (52) ; les recommandations HAS, en dehors du bilan d'extension de la sclérodermie (recherche d'HTAP, de PID, d'atteinte rénale) sont de réaliser une capillaroscopie à la recherche de signes de micro-angiopathie (mégacapillaires et raréfaction capillaire), qui sont non spécifiques de la ScS (anomalies également présentes dans les dermatomyosites et connectivites mixtes) ; et de rechercher les anticorps antinucléaires, et les anticorps spécifiques de la ScS (anticentromères, anti-Scl70 et anti-ARN Polymérase III) ; la réalisation d'une biopsie cutanée n'est pas recommandée (46).

3. Prise en charge

3.1 Prise en charge curative

3.1.1 Traitement local

Il repose tout d'abord sur le nettoyage de la plaie au sérum physiologique ou à l'eau et au savon doux ; les antiseptiques ne sont pas indiqués, en raison du risque d'eczéma de contact, de sélection de germes résistants, et de l'effet cytotoxique de certains d'entre eux pouvant retarder la cicatrisation (chlorhexidine, iode). Les antibiotiques locaux n'ont pas démontré leur efficacité, peuvent être responsables d'allergie de contact, et entraîner une résistance des bactéries aux antibiotiques.

La détersion mécanique est toujours nécessaire ; très douloureuse, le geste devra être encadré par des antalgiques.

Le choix du type de pansement dépend de l'aspect de l'ulcère et de l'évolution de la cicatrisation ; les seuls pansements évalués dans cette indication sont les hydrocolloïdes ; les hydrocellulaires, les

films de polyuréthane, la FLAMMAZINE (Sulfadiazine et Argent), les tulles sont aussi utilisés couramment (52).

3.1.2 Traitement antalgique

A la fois local, avant les soins par EMLA (Prilocaine et Lidocaïne) ou XYLOCAÏNE (la Lidocaïne pouvant entraîner des spasmes artériels majorant l'ischémie) ; et général des paliers I à III ; enfin inhalé par le mélange protoxyde d'azote/oxygène (KALINOX), il reste fondamental.

3.1.3 Diagnostic et prise en charge des surinfections

Un tiers des ulcères digitaux vont se compliquer d'infection, et 10 % d'ostéite (47). Le diagnostic n'est pas toujours évident au vu de l'état de sclérose et de déformation ; les signes devant faire suspecter une infection seront un érythème sensible rapidement extensif autour de l'ulcération, un œdème chaud de l'extrémité, un écoulement non crayeux et purulent, ou encore une nécrose rapidement extensive sous-jacente ; ou encore des signes généraux : une fièvre, des frissons, un syndrome inflammatoire en l'absence d'autre explication, une complication septique (arthrite, endocardite, etc.) (52).

Des prélèvements cutanés par écouvillonnage devront être réalisés uniquement en cas de suspicion d'infection, au niveau des zones purulentes.

Le diagnostic d'une ostéite sous-jacente ne peut reposer uniquement sur les radiographies standard en raison de l'acro-ostéolyse sous-jacente pouvant fausser les images ; l'IRM est l'examen de choix dans cette indication (47).

L'antibiothérapie devra cibler en priorité les germes cocci Gram positif (*S.Aureus* et Streptocoque Alpha-hémolytique), puis les bactéries à Gram négatif, notamment *P. Aeruginosa*, et enfin les germes anaérobies de la flore buccale ; en première intention sont recommandées l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique, à la dose de 2 à 4 g/jour.

En cas d'ostéite l'antibiothérapie devra utiliser des molécules à bonne diffusion osseuse (Clindamycine, Rifampicine, Levofloxacin) (52).

3.1.4 Traitements vasodilatateurs

3.1.4.1 Inhibiteurs calciques

Leur efficacité sur le syndrome de Raynaud de la ScS est largement démontré, aussi sont ils largement prescrits. Dans le traitement curatif des ulcères de la ScS, aucune étude n'a montré leur supériorité au placebo ; deux études comparant l'Iloprost à la Nifédipine ont montré un effet moindre de l'inhibiteur calcique, sans atteindre le seuil de significativité (52). L'apparition de lésions trophiques sous traitement ne doit pas conduire à leur arrêt.

3.1.4.2 Dérivés de la Prostacycline

- **Iloprost ILOMEDINE**

Huit études contrôlées randomisées ont été réalisées avec cette molécule dans le traitement du syndrome de Raynaud associé à la ScS avec ou sans ulcères digitaux : 5 contre placebo, 2 contre la Nifédipine et 1 à deux doses d'Iloprost (52). Une seule de ces études a statistiquement démontré un effet curatif sur les ulcères : 131 patients sclérodermiques dont 73 présentant des troubles trophiques, recevaient soit 5 jours de perfusion intraveineuse pendant 6 heures, soit un placebo ; 20 % versus 5,4 % ($p=0,06$) des patients avaient une diminution de 50 % du nombre de lésions à 3 semaines (résultats non significatifs à 6 et 9 semaines), 36 versus 14,1 % des patients avaient une diminution des lésions digitales (53). Dans les deux articles comparant l'Iloprost à la Nifédipine, une supériorité sur la cicatrisation était trouvée avec l'Iloprost, sans résultat statistiquement significatif.

Au total le niveau de preuve de l'efficacité de l'Iloprost sur la guérison ulcères digitaux de la ScS apparaît faible (52).

L'Iloprost par voie orale (Beraprost) n'a pas été étudié en curatif sur les ulcères digitaux : en traitement du syndrome de Raynaud il existe deux études contradictoires, et en en traitement préventif des ulcères, les résultats sont non significatifs.

- **Epoprosténol FLOLAN**

Administré par voie intraveineuse, ce traitement n'a en France l'autorisation de mise sur le marché que dans l'HTAP. Il a cependant une indication aux États-Unis pour le traitement curatif des ulcères

digitaux de la ScS, indication qui s'appuie sur deux études contradictoires portant chacune sur moins de 15 patients (52).

- **Trépostinil**

Utilisé par voie sous-cutanée, il présente des effets secondaires majeurs qui font qu'il n'est pas utilisé.

3.1.4.3 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Une récente méta-analyse, incluant 31 essais pour 1989 patients, a étudié les traitements préventifs et curatifs des ulcères digitaux de la sclérodémie (54). Trois études randomisées contrôlées comparant l'efficacité d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 à un placebo ont été analysées (deux avec le Sildénafil -16 et 45 patients-, une avec le Tadalafil -24 patients-). Les auteurs trouvent un bénéfice significatif ($p=0,01$) de ces molécules en terme de guérison des ulcères. Ces résultats méritent d'être confirmés par des études sur de plus larges effectifs, mais sont encourageants.

3.1.5 Autres traitements

La N-Acétyl-Cystéine, molécule anti-oxydante, a montré son efficacité à fortes doses (charge de 150 mg/kg puis 15mg/kg/heure pendant 5 jours) dans une étude, avec une diminution du nombre d'ulcères digitaux.

Les facteurs de croissance granulocytaire, en injections sous-cutanée pendant 5 jours (5µg/kg/jour), ont également montré des résultats notables sur les plaies avec des guérisons complètes.

Les antiagrégants plaquettaires sont recommandés de manière consensuelle, bien qu'aucune étude, ni pour les anticoagulants, n'ait évalué leur intérêt dans cette indication.

Les assauts liquidiens, la compression pneumatique intermittente, la stimulation cordonale postérieure, ne sont pas utilisées en raison du faible nombre d'études probantes ou de leurs résultats contradictoires.

3.2 Prise en charge préventive

3.2.1 Élimination des facteurs aggravants

- Lutte contre le froid par éviction si possible, port de gants, utilisation de chauffeuses
- Protection contre les traumatismes
- Sevrage du tabagisme qui multiplie par 3 le risque de survenue d'ulcères digitaux
- Contre-indication des traitements vasoconstricteurs (relative en cas de nécessité pour les bêta-bloquants, sous quelle forme que ce soit -collyres- ; dérivés de l'ergot de seigle ; inhibiteurs de la lactation ; décongestionnants nasaux) (46).

3.2.2 Inhibiteurs calciques

Leur intérêt n'a jamais été évalué dans cette indication ; ils sont largement prescrits par consensus.

3.2.3 Dérivés de la Prostacycline

Aucune étude n'a étudié l'intérêt de l'Iloprost intraveineux en prévention des ulcères digitaux de la Scl. ; il est utilisé selon le même protocole qu'en curatif, à savoir par 5 jours de perfusions ; il est décrit un effet rémanent incitant à espacer les cures au minimum toutes les 6 semaines (52). Une récente méta-analyse était en faveur d'un bénéfice de l'Iloprost intraveineux sur l'apparition de nouveaux ulcères digitaux (54).

3.2.4 Bosentan TRACLEER

Il s'agit d'un antagoniste non sélectif des récepteurs à l'Endothéline ; deux études contrôlées, randomisées, contre placebo, ont montré son efficacité dans la réduction de l'apparition de nouveaux ulcères, à 16 et 24 semaines de traitement, avec une diminution du risque relatif de respectivement 48 % et 30 %. La dose est de 62,5 mg 2 fois/jour pendant 1 mois, puis 125 mg 2 fois/jour, en raison de la survenue de cytolysse hépatique (43) (44).

3.3 Traitement chirurgical

Une amputation limitée est parfois nécessaire en cas de nécrose humide, ou d'ostéite résistante au traitement médical.

La sympathectomie péri-artérielle est parfois proposée en cas d'ischémie étendue résistante au traitement médical ; son efficacité n'est pas démontrée et le bénéfice temporaire.

Une exérèse des calcinoses est réalisée en cas d'ulcérations douloureuses en regard (47).

V. ILOPROST

1. Pharmacodynamie

L'Iloprost est un analogue de la prostacycline (PGI-2), dont les propriétés sont multiples :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaires
- dilatation des artérioles et des veinules
- augmentation de la perfusion du réseau capillaire nutritif et une diminution de l'hyperperméabilité vasculaire au niveau de la microcirculation
- activation de la fibrinolyse
- inhibition de l'adhésion et de la migration des leucocytes après une lésion endothéliale
- diminution de la libération de radicaux libres d'oxygène (VIDAL).

Son mécanisme d'action exact n'est pas connu.

2. Pharmacocinétique

L'état d'équilibre plasmatique de l'Iloprost est atteint dès 10 à 20 minutes après le début de la perfusion IV. La concentration plasmatique atteinte lors de l'état d'équilibre est proportionnelle au débit de perfusion ; pour un débit de perfusion de 3 ng/kg/min, elle se situe autour de 135 pg/ml \pm 24. Les concentrations plasmatiques chutent très rapidement après la fin de la perfusion, en raison d'une métabolisation intense.

La clairance plasmatique est d'environ 20 ml/kg/min \pm 5. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est de 30 minutes ; ainsi, 2 heures après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique retombe à un niveau inférieur à 10 % de l'état d'équilibre.

Etant administré par voie IV, la biodisponibilité est de 100 % (la biodisponibilité moyenne par voie orale a été estimée à 24 % (12-32) (55).

La pharmacocinétique de l'Iloprost est indépendante de l'âge ou du sexe des malades. La clairance de l'Iloprost diminue de 2 à 4 fois en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extrarénale. Le taux de liaison aux protéines, en majeure partie à l'albumine, est relativement faible (60 %).

L'Iloprost est complètement métabolisé, essentiellement par β -oxydation de la chaîne latérale carboxylique. Le principal métabolite est le tétranor-iloprost que l'on trouve dans l'urine sous forme de 4 diastéréo-isomères libres et conjugués. Le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. L'excrétion des métabolites se fait pour 80 % par voie urinaire et pour 20 % par voie biliaire. Les métabolites sont éliminés du plasma et de l'urine en deux phases, dont les demi-vies sont respectivement d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine). Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, les études in vitro du potentiel inhibiteur de l'Iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 ont montré qu'aucune inhibition du métabolisme du médicament par l'intermédiaire de ces enzymes n'est à prévoir.

3. Indications

Les indications « classiques » de l'Iloprost en perfusion intraveineuse sont représentées par les situations d'ischémie chronique sévère à risque d'amputation chez des patients pour lesquels une revascularisation chirurgicale a échoué ou n'est pas envisagée, et les syndromes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution. Cela concerne en majeure partie des patients porteurs d'AOMI, de maladie de Buerger, et de sclérodémie.

Toujours concernant des manifestations ischémiques, des utilisations plus anecdotiques, sur des terrains particuliers, sont relevées dans la littérature. Ainsi des cas d'ischémie digitale en rapport avec une maladie de Raynaud, une maladie de Horton, une cryoglobulinémie, un syndrome du marteau hypothénar, un syndrome de Werner, un traitement par Gemcitabine, un injection intra-artérielle accidentelle de Buprénorphine, ont été décrits (56) (57) (58) (59) (60).

L'utilisation d'Iloprost a été préconisée par certains auteurs dans la crise rénale sclérodermique, sans que cette attitude soit validée (61).

L'Iloprost a également été utilisé dans la prise en charge des thrombopénies auto-immunes induites par l'héparine, de type II (TIH II), en raison de ses propriétés d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ainsi, un patient a été traité par Iloprost intraveineux, avec succès, à la phase initiale d'une embolie pulmonaire massive révélatrice d'une TIH de type II (62). Une série de 32 patients avec TIH de type II connue en pré-opératoire d'une chirurgie cardiaque ont bénéficié d'une

héparinothérapie du circuit de circulation extra-corporelle sous couvert d'Iloprost intraveineux, sans augmentation de la morbi-mortalité per et post-opératoire en comparaison à un groupe contrôle. L'hypotension induite par l'Iloprost était traitée par Norépinéphrine (63).

Enfin l'Iloprost inhalé (VENTAVIS) est recommandé dans le traitement de l'HTAP de classes III et IV de la NYHA (64).

4. Durée des cures

La durée des cures conseillée dans la monographie de l'Iloprost est de 5 jours chez les patients avec syndrome de Raynaud sévère avec troubles trophiques, et de 28 jours pour les AOMI stade IV non revascularisables ou en échec de revascularisation (et les TAO par analogie).

5. Effets indésirables

Le tableau 2 reprend les effets indésirables tels que décrits dans la monographie du VIDAL. Ces événements sont particulièrement susceptibles de se produire pendant la phase d'ajustement de la dose, en début de traitement ; habituellement, ces effets indésirables disparaissent rapidement avec la réduction de la dose. Les céphalées sont bien soulagées par un traitement antalgique de palier 1 (Paracétamol).

Tableau 2 : Effets indésirables selon la monographie du VIDAL.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent : ≥ 1/10	Fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent : ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1000
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie		
Affections psychiatriques		Apathie	Anxiété, dépression, hallucinations	
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation de vertige/vertige, paresthésie, sensation pulsatile, hyperesthésie, nervosité, agitation, sommolence	Tremblements, migraine, syncope	
Affections oculaires			Anomalie de la vision	
Affections cardiaques		Bradycardie	Troubles du rythme, infarctus du myocarde	
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Hypotension	Accident cérébrovasculaire, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme	Toux
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhées, douleur abdominale	Dyspepsie, ténésme, constipation, dysphagie, diarrhée hémorragique, sécheresse buccale, dysgueusie	Rectite

Affections hépatobiliaires			Atteinte hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sudation		Prurit	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Douleur des mâchoires, myalgie, arthralgie	Crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur localisée/générale, sensation de chaleur généralisée, malaise, asthénie, soif ; réaction au site d'injection : érythème, douleur, phlébite		

Les fréquences décrites sont issues d'une base de 3325 patients ayant reçu de l'Iloprost dans le cadre d'essais, contrôlés ou non.

Dans la littérature, parmi les manifestations thrombotiques imputables à l'Iloprost, des cas de douleur thoracique en rapport avec un spasme coronaire sur coronaires saines (65), ou avec un infarctus du myocarde chez des patients polyvasculaires (67) (68) (69) ont été décrits. Nous avons également trouvé un cas d'AVC ischémique, un cas de thrombose de la veine centrale de la rétine, ainsi qu'un cas d'infarctus mésentérique, bien que la relation de cause à effet soit dans ce cas plus douteuse (68) (70). Chez un patient avec maladie de Buerger, une nécrose digitale a également été attribuée à un effet paradoxal de l'Iloprost (66).

Un cas d'hémorragie méningée chez une patiente traitée pour des ulcères digitaux dans un contexte de sclérodémie est relaté (70).

Enfin un cas de syndrome des loges ayant nécessité une aponévrotomie de décharge a été publié, chez un patient traité par Iloprost pour une maladie de Buerger (71).

Les effets indésirables sont attribués en majeure partie à l'effet vasodilatateur de l'Iloprost, ce qui cependant n'explique pas le mécanisme des nausées et des vomissements. Un cas de traitement prophylactique efficace par Ondansétron (antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine), après échec du Métopropramide, chez un patient sous Iloprost pour une AOMI stade IV, et présentant des vomissements réfractaires, a été décrit. Les auteurs soulignaient le mécanisme inconnu de ce type d'effet indésirable sous Iloprost, et émettaient donc comme hypothèse un lien avec le système sérotoninergique (72).

VI. PERFUSIONS INTRAVEINEUSES D'ILOPROST : PROFIL DES PATIENTS ET TOLERANCE.

1. Objectifs

Les perfusions intraveineuses d'Iloprost ont l'autorisation de mise sur le marché dans deux indications (VIDAL) :

- Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale.
- Traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec troubles trophiques en évolution.

Ce travail a pour objectif, de décrire la tolérance clinique des patients traités par Iloprost dans un service de médecine interne.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude de dossiers, rétrospective, descriptive, monocentrique, portant sur une période allant de janvier 2000 à janvier 2013.

L'étude a analysé les caractéristiques cliniques des patients (âge, sexe, antécédents notables, facteurs de risque cardio-vasculaires, traitements anti-hypertenseurs, antiagrégants plaquettaires et anti-vitamine K), l'indication des perfusions d'Iloprost, le nombre de cures par patient, la vitesse de perfusion maximale théorique et réelle pour chaque cure, la durée (en jours) de chaque cure, et de la vitesse de perfusion à vitesse maximale réelle pour chaque cure, la survenue d'effets indésirables, le motif d'arrêt (selon qu'il soit prévu, lié à une évolution favorable, à une inefficacité, ou à la survenue d'effets indésirables), et l'évolution à la suite de chaque cure (classée selon l'amélioration ou la non-amélioration des symptômes initiaux).

Les effets indésirables ont été classés arbitrairement en deux sous-groupes :

- les **effets indésirables mineurs (Eim)**, comprenant nausées, flushs, céphalées,
- les **effets indésirables majeurs (EIM)**, comprenant vomissements, hypertension artérielle (TAS > 160 mmHg et/ou TAD >100 mmHg), hypotension artérielle (TAS < 80 mmHg ou

baisse de 20 mmHg par rapport à la TAS en début de perfusion si < 100 mmHg), bradycardie (fréquence cardiaque < 50 bpm), tachycardie (fréquence cardiaque > 100 bpm), troubles du rythme, douleur thoracique.

Les vomissements ont été inclus dans les effets indésirables majeurs pour deux raisons : c'est ainsi qu'ils sont classés dans la littérature, et leur survenue justifie une diminution de la posologie (ce qui n'est pas toujours le cas pour les céphalées ou les nausées par exemple, effets indésirables traités de manière symptomatique avant de diminuer la vitesse de perfusion).

Les effets indésirables mineurs comme majeurs peuvent justifier une diminution de la vitesse de perfusion ou un arrêt de la perfusion.

Ont été sélectionnés les dossiers de patients ayant reçu au moins une cure d'Iloprost dans le service de Médecine Interne 1, que ce soit en hospitalisation conventionnelle ou en hôpital de jour, sur une période allant de janvier 2000 à janvier 2013.

Les dossiers ont pu être identifiées en interrogeant la base de données du PMSI du CHU de Brest, puis la recherche a été affinée dossier par dossier grâce aux comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation disponibles sur la base de données informatique du CHU.

Le mode d'administration des perfusions d'Iloprost est le suivant : la posologie varie d'un minimum de $0,5$ ng / kg / min à un maximum de 2 ng / kg / min. La perfusion dure 6 heures par jour. Les jours 1 à 3 de l'administration correspondent à la phase de titration, ou phase d'adaptation posologique. Durant cette période la perfusion est débutée à $0,5$ ng /kg /min, puis majorée toutes les 30 minutes, si possible, jusqu'à un maximum de 2 ng /kg /min (dose maximale théorique de perfusion) ; les effets indésirables limitent l'augmentation de la posologie. Ce schéma est répété à l'identique de J1 à J3 ; la dose à H6 du 3ème jour définit la dose optimale du patient. A partir du quatrième jour, la perfusion débute d'emblée à la dose optimale du patient.

En pratique, la dilution de l'Iloprost en cas d'administration intraveineuse à la seringue électrique est de $0,2\mu\text{g/ml}$, et les infirmières comme les médecins raisonnent en vitesse plus qu'en dose. La vitesse 1, soit 1 ml/h, correspond à une dose de $0,5$ ng / kg / min pour un poids de 75 kg environ, la vitesse 4 à une dose de 2 ng / kg /min pour un poids de 65 kg environ, et la vitesse 5 à une dose de 2 ng /kg / min pour un poids de 85 kg environ.

Par souci de clarté nous n'avons pas indiqué l'unité de la vitesse dans nos résultats ; vitesse 1 correspondant à 1 ml/h.

En annexe sont insérées les feuilles de recueil de données.

Une perfusion sans interruption, sauf le week-end, était considérée comme une cure. Les intervalles entre les cures étaient au minimum de quinze jours.

La durée des cures était souvent préétablie, comme dans les recommandations du VIDAL (5 jours pour les ulcères digitaux de la sclérodémie, 28 jours pour les troubles trophiques de l'AOMI).

Analyse statistique

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type et ont été comparées à l'aide du test T de Student ou par ANOVA lorsque plus de deux groupes étaient comparés. Les données qualitatives sont exprimées en pourcentages et ont été comparées à l'aide du test de Khi Deux.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Nous avons identifié 39 dossiers de patients ayant reçu au moins une perfusion d'Iloprost entre janvier 2000 et janvier 2013.

La moyenne d'âge lors de la première perfusion était de 60,1 ans (+/- 20,1), et les extrêmes de 28 à 90 ans. On dénombrait 23 hommes (58,9%) et 16 femmes (41,1%).

Les pathologies initiales étaient une maladie de Buerger dans 9 cas soit 23 %, une AOMI dans 18 cas soit 46,1 %, une sclérodémie dans 6 cas soit 15,3 % (dont 4 CREST-syndrome soit 10 % et 2 scléroses systémiques soit 5,1%), une maladie de Raynaud sévère dans 2 cas soit 5,1 %, un lupus dans 1 cas soit 2,5 %, une polyarthrite rhumatoïde dans 2 cas soit 5,1 %, et dans 1 cas (2,5%) des ulcères digitaux attribués soit à un mécanisme paranéoplasique, soit à une toxicité de la chimiothérapie (adénocarcinome pulmonaire).

Les symptômes motivant les perfusions d'Iloprost étaient des troubles trophiques chez 31 patients (79,5%), des douleurs de décubitus (AOMI de stade III) ou un syndrome de Raynaud sévère chez 7 patients (18%), une claudication chez 1 patient (2,5%).

Lors de la première perfusion, une intoxication tabagique était notée chez 25 patients (71,4%).

Les antécédents notables étaient les suivants : 19 patients étaient porteurs d'une HTA (48,7%), et 12 patients présentaient une cardiopathie (30,7%).

Onze patients (28,2%) suivaient un traitement par anti-vitamine K (AVK), 19 patients (48,7%) étaient traités par antiagrégants, et 20 patients (51,3%) par antihypertenseurs.

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients.

	Tous patients N=39	AOMI N=18 46,1 %	Buerger N=9 23 %	Sclérodermie N=6 15,3 %	Autres N=6 15,3 %
Age en années					
Moyenne	50,1 +/- 20,1	62,5 +/- 14,1	40,5 +/- 7,8	52 +/- 22,3	46 +/- 15,6
Extrêmes	28-90	45-90	28-50	28-89	35-75
Femmes	16 41,1 %	7 38,9 %	2 22,2 %	5 83,3 %	2 33,3 %
Hommes	23 58,9 %	11 61,1 %	7 77,8 %	1 16,7 %	4 66,7 %
Troubles trophiques	31 79,5 %	13 72,2 %	9 100 %	4 66,7 %	5 83,3 %
Douleurs de repos (ou Raynaud)	7 18 %	4 22,2 %	0	2 33,3 %	1 16,7 %
Claudication	1 2,5 %	1 5,6 %	0	0	0
HTA	19 48,7 %	13 72,2 %	1 11,1 %	2 33,3 %	3 50 %
HCT	6 15,3 %	5 27,8 %	1 11,1 %	0	0
Diabète	2 5,1 %	1 5,6 %	0	0	1 16,7 %
Tabac +	25 71,4 %	9 56,3 %	8 100 %	3 50 %	5 100 %
-	10 28,6 %	7 43,7 %	0	3 50 %	0
Cardiopathie	12 30,7 %	10 55,6 %	0	1 16,7 %	1 16,7 %
AVC ischémique	1 2,5 %	1 5,6 %	0	0	0
Amputation	5 12,8 %	3 16,7 %	2 22,2 %	0	0
Sympathectomie	6 15,3 %	2 11,1 %	2 22,2 %	2 33,3 %	0
Antiagrégant	19 48,7 %	11 61,1 %	5 55,6 %	2 33,3 %	1 16,7 %
AVK	11 28,2 %	9 50 %	0	1 16,7 %	1 16,7 %
Inhibiteur SRAA	10 25,6 %	8 44,4 %	0	1 16,7 %	1 16,7 %
Inhibiteur calcique	12 30,8 %	5 27,8 %	2 22,2 %	3 50 %	2 33,3 %
Béta-bloquant	6 15,3 %	6 33,3 %	0	0	0
Diurétique	6 15,3 %	3 16,7 %	0	1 16,7 %	2 33,3 %

HCT : hypercholestérolémie. SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone. Antiagrégants : KARDEGIC 13

patients, PLAVIX 5 patients, TICLID 1 patient. AVK : PREVISCAN 8 patients, COUMADINE 3 patients.

Données non connues : intoxication tabagique pour 4 patients (dont 2 avec AOMI, 1 avec maladie de Buerger, 1 avec autre pathologie).

3.2 Analyse primaire des données

3.2.1 Nombre de cures

Nous avons relevé 214 cures sur la période d'étude donnée ; 15 patients ont reçu 1 cure (38,5%), 9 patients 2 cures (23,1%), 3 patients 3 cures (7,7%), 2 patients 4 cures (5,1%), 2 patients 5 cures (5,1%), 3 patients 6 cures (7,7%), et 5 patients ont reçu plus de 10 cures (12,8 %, respectivement 11, 21, 23, 31, et 50 cures). En moyenne les patients ont bénéficié de 5,5 +/- 9,8 cures. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4.

Il a paru intéressant pour plus de clarté de classer les patients en 3 sous-groupes, de la manière suivante :

- Groupe 1 : patients ayant reçu de 1 à 4 cures (N=29, 74,4%)
- Groupe 2 : patients ayant reçu de 5 à 10 cures (N=5, 12,8%)
- Groupe 3 : patients ayant reçu plus de 10 cures (N=5, 12,8%).

Le sexe-ratio était à prédominance masculine dans le groupe 1, et à prédominance féminine dans les autres groupes, ce qui peut s'expliquer par la prédominance nette des patients avec une AOMI dans le groupe 1 (55,2 %), ainsi que des patients avec maladie de Buerger (20,8%).

La répartition des pathologies est relativement homogène dans le groupe 2, avec tout de même une prédominance d'AOMI (40%) ; le groupe 3 ne comprend que des malades avec maladie de Buerger (40%) ou avec sclérodermie (60%).

Les patients avec AOMI étaient concernés par 41 cures soit 19,2 % des cures, les patients avec maladie de Buerger par 60 cures soit 28 %, les patients avec sclérodermie par 97 cures soit 45,3 %, et les patients porteurs d'une pathologie autre par 16 cures soit 7,5 %.

La fréquence de survenue d'effets indésirables majeurs (EIM) et mineurs (Eim) était inversement proportionnelle au nombre de cures (respectivement $p=0,006$ et $p<0,001$).

Les résultats des sous-groupes selon le nombre de cures sont présentés dans le tableau 4bis.

Tableau 4 : Classement selon le nombre de cures reçues (pour les données connues).

	1 cure	2 cures	3 cures	4 cures	5 cures	6 cures	Plus de 10 cures
Nombre Patients	15	9	3	2	2	3	5
% Cures	38,5 %	23,1 %	7,7 %	5,1 %	5,1 %	7,7 %	12,8 %
Nombre Cures	15	18	9	8	10	18	136
% Cures	7 %	8,4 %	4,2 %	3,7 %	4,7 %	8,4 %	63,5 %
Age							
Moyenne	66,3(+/-19)	66,2(+/-20,5)	62(+/-25)	70(+/-17)	40(+/-7,1)	46,6(+/-20,2)	41,2(+/-10,4)
Extrêmes	28-90	31-89	37-87	58-82	35-45	35-70	28-54
Femmes	4 (26,7%)	5 (55,6 %)	1 (33,3%)	1 (50%)	1(50%)	2 (66,7%)	3 (60%)
Hommes	11(73,3%)	4 (44,4%)	2 (66,7%)	1 (50%)	1(50%)	1 (33,3%)	2 (40%)
AOMI	8 (53,3%)	4 (44,5%)	2 (66,7%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (33,3%)	0
Buerger	3 (20%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)	0	0	1 (33,3%)	2 (40%)
Scl.	1 (6,7%)	2 (22,2%)	0	0	0	1 (33,3%)	3 (60%)
Autres	3 (20%)	1 (11,1%)	0	0	1 (50%)	0	0
Vmax T							
4	9 (90%)	6 (100%)	1 (33,3%)	2 (100%)	2 (100%)	1(100%)	4 (80%)
5	1 (10%)	0	2 (66,7%)	0	0	0	1 (20%)
Vmax R							
Moyenne	3	3,3	4	4	3,1	3,2	3,8
Médiane	3	4	4	4	3	3,5	4
Ecart-type	0,7	0,8	0,7	0,7	0,4	0,8	0,4
Extrêmes	2-4	2-4	3-5	3-5	3-4	2-4	2-4
Durée cure							
Moyenne	10,4	9,7	13,4	9	5,2	8,4	8,1
Médiane	7,5	9	9,6	65	5	7,5	5
Ecart-type	8,3	7,6	10	5,1	1,8	5,4	5,9
Extrêmes	5-28	4-23	5-28	4-17	3-10	3-25	3-28
Motif arrêt							
DPréétablie	7 (53,8%)	11 (68,7%)	7(87,5 %)	4 (57,1%)	9 (90%)	12 (75%)	128 (97,7%)
Bonne évolution	2 (15,4%)	2 (12,5%)	0	2 (28,6%)	0	4 (25%)	2 (1,5%)
Inefficacité	4 (30,8%)	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0	1 (10%)	0	0
Effets indésirables	0	0	0	1 (14,3%)	0	0	1 (0,8%)

V. Max. T. : vitesse maximale théorique de perfusion. V. Max. R. : vitesse maximale réelle de perfusion. Eim : effets indésirables mineurs. EIM : effets indésirables majeurs. DPréétablie : durée préétablie.

Données non connues : Vmax T pour 10 patients (dont 5 ayant reçu une cure, 3 deux cures, 2 six cures) ; Vmax R pour 7 cures (dont 6 du groupe « 2 cures » et 1 du groupe « 5cures ») ; durée de la cure pour une cure (groupe « 1 cure ») ; motif d'arrêt pour 13 cures (dont 2 dans les groupes « 1cure », « 2 cures », « 6 cures », 1 dans les groupes « 3 cures » et « 4cures », et 5 dans le groupe « plus de 10 cures »).

Tableau 4 bis : Classement selon le nombre de cures reçues : 1 à 4 cures, 5 à 10 cures, plus de 10 cures (pour les données connues).

	1 à 4 cures	5 à 10 cures	Plus de 10 cures	p
Nombre de Patients	29	5	5	
% Cures	74,4%	12,8%	12,8%	
% Cures	50	28	136	
% Cures	23,4%	13,1%	63,5 %	
Age				0,004
Moyenne	63,9 +/- 22,1	44 +/- 15,2	41,2 +/- 10,4	
Extrêmes	28-90	35-70	28-54	
Femmes	11 37 %	3 60 %	3 60 %	0,48
Hommes	18 62 %	2 40 %	2 40 %	
AOMI	16 55,2 %	2 40 %	0	
Buerger	6 20,8 %	1 20 %	2 40 %	0,11
Sclérodermie	3 10,3 %	1 20 %	3 60 %	
Autres	4 13,7 %	1 20 %	0	
Vmax T				0,64
4	18 85,7 %	3 100 %	4 80 %	
5	3 14,3 %	0	1 20 %	
Vmax R				
Moyenne	3,3 +/- 0,7	3,2 +/- 0,7	3,8 +/- 0,4	
Médiane	3	3	4	
Extrêmes	2-4	2-4	2-4	
Durée cure				
Moyenne	10,4 +/- 7,3	7,3 +/- 4,7	8,1 +/- 5,9	
Médiane	8	5	5	
Extrêmes	4-28	3-25	3-28	
Motif arrêt				
Durée préétablie	29 (65,9%)	21 (80,8%)	128 (97,7%)	
Bonne évolution	6 (13,6%)	4 (15,4%)	2 (1,5%)	
Inefficacité	8 (18,2%)	1 (3,8%)	0	
Effet indésirable	1 (2,3%)	0	1 (0,8 %)	
Eim				<0,001
non	12 (29,3%)	7 (28%)	73 (57,9%)	
oui	29 (70,7%)	18 (72%)	53 (42,1%)	
EIM				0,03
non	18 (45%)	16 (61,5%)	87 (68,5%)	
oui	22 (55%)	10 (38,5%)	40 (31,5%)	

Vmax T : vitesse maximale théorique de perfusion. Vmax R : vitesse maximale réelle de perfusion. NC : données non connues. Eim : effets indésirables mineurs. EIM : effets indésirables majeurs.

Données non connues : Vmax T pour 10 patients (huit dans le groupe 1 et deux dans le groupe 2) ; Vmax R pour 7 cures (six dans le groupe 1 et une dans le groupe 2) ; durée de la cure pour une cure (groupe 2) ; motif d'arrêt pour 13 cures (dont six du groupe 1, deux du groupe 2, cinq du groupe 3) ; Eim pour 22 cures (dont neuf dans le groupe 1, trois dans le groupe 2, dix dans le groupe3) ; EIM pour 21 cures (dont dix dans le groupe 1, deux dans le groupe 2, neuf dans le groupe 3).

Le nombre de cures était également lié à l'âge : les patients du groupe 1, qui recevaient entre 1 et 4 cures, étaient plus âgés que ceux des groupes 2 et 3 ($p=0,004$).

3.2.2 Durée des cures

Les cures duraient en moyenne 8,5 jours +/- 6,1, les extrêmes étaient de 3 et 28 jours.

Les durées moyennes de traitement étaient plus élevées dans le groupe avec une maladie de Buerger que dans le groupe avec une AOMI ($p=0,01$) et que dans le groupe avec une sclérodémie ($p<0,001$) ; les durées moyennes des cures étaient plus élevées dans le groupe avec une AOMI que dans le groupe avec une sclérodémie ($p<0,001$) ;

Ces données sont relevées dans les tableaux 5 et 5bis.

Tableau 5 : Durée des cures selon la pathologie et le nombre de cures (pour les données connues).

	Durée moyenne	Ecart-type	Extrêmes
Total	8,5	6,1	3-28
AOMI	9	6,1	3-28
Buerger	12,5	7,4	3-28
Sclérodémie	5,9	3,3	3-28
Autres	8,5	6,7	5-28
1 à 4 cures	10,4	7,3	4-28
5 à 10 cures	7,3	4,7	3-25
Plus de 10 cures	8,1	5,9	3-28

Donnée non connue : durée d'une cure (patient avec maladie de Buerger, du groupe 1).

Tableau 5 bis : Valeurs de p dans les comparaisons des durées des cures selon la pathologie et le nombre de cures.

p	AOMI	Buerger	Sclérodémie	Autres	1-4 cures	5-10 cures	> 10 cures
AOMI		0,01	<0,001	NS			
Buerger	0,01		<0,001	NS			
Sclérodémie	<0,001	<0,001		0,02			
Autres	NS	NS	0,02				
1-4 cures						0,047	0,03
5-10 cures					0,047		NS
> 10 cures					0,03	NS	

NS : non significatif ($p > 0,05$).

3.2.3 Vitesse maximale réelle de perfusion

Il s'agit de la vitesse maximale de perfusion atteinte à la fin du troisième jour ; elle est inférieure ou égale à la Vmax théorique de perfusion, et est limitée par la survenue d'effets indésirables.

Sur l'ensemble des cures la moyenne était à 3,6 +/- 0,6, les extrêmes de 2 à 5.

Les données n'étaient pas connues pour 21 cures (9,7%), dont huit chez des patients avec sclérodémie, six chez des patients avec AOMI, 5 chez des patients avec maladie de Buerger, une chez un patient porteur d'une autre pathologie ayant justifié la perfusion d'Iloprost.

La vitesse maximale réelle de perfusion (Vmax R) dépendait de la pathologie et de l'âge des patients. Les moyennes de Vmax R s'étendaient de 3,1 pour les patients avec AOMI à 3,8 pour les patients avec sclérodémie. Les patients avec une AOMI avaient une Vmax R moyenne inférieure à celle des patients avec maladie de Buerger ($p < 0,001$), Scs ($p < 0,001$) ou porteurs d'une autre pathologie ayant motivé les perfusions d'Iloprost ($p = 0,03$). La Vmax R moyenne des patients de plus de 55 ans était inférieure à celle des patients de moins de 55 ans ($2,9 \pm 0,7$ vs. $3,8 \pm 0,5$, $p < 0,001$).

Ces données sont détaillées dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Répartition des vitesses maximales réelles de perfusion (pour les données connues).

Vmax R	Nombre de cures	Pourcentage
2	10	4,7
2,5	4	1,9
3	42	19,6
3,5	13	6,1
4	123	57,5
4,5	0	0
5	1	0,5
NC	21	9,7

V max R : vitesse maximale réelle de perfusion. Données non connues : Vmax R pour 21 cures.

Tableau 7 : Vitesse maximale réelle de perfusion selon la pathologie et l'âge (pour les données connues).

Vmax R	Total	AOMI	Buerger	Sclérodermie	Autres	Age > 55 ans	Age < 55 ans
Moyenne	3,6	3,1	3,6	3,8	3,5	2,9	3,8
Ecart-type	0,6	0,7	0,5	0,4	0,5	0,7	0,5

Données non connues : Vmax R pour 21 cures (dont 8 chez des patients avec Sclérodermie, 6 chez des patients avec AOMI, 5 chez des patients avec maladie de Buerger, une chez un patient avec une pathologie autre ; 13 chez des patients de moins de 55 ans, 8 chez des patients de plus de 55 ans).

3.2.4 Motif d'arrêt de la cure

Nous avons relevé quatre motifs d'arrêt de la cure :

- **durée préétablie** (exemple : cures itératives prophylactiques de 5 jours chez les patients sclérodermiques présentant des ulcères digitaux) : 178 cures soit 83,2 %.
- **évolution locale très favorable** menant à un raccourcissement de la cure dans 12 cas soit 5,6 % des cures.
- **inefficacité** dans 9 cas soit 4,2 % des cas (nécessitant l'amputation dans 5 cas, une reprise chirurgicale dans 2 cas, non précisé dans 2 cas ; 4 cas chez des patients avec AOMI, 2 chez des patients avec TAO, un cas chez un patient avec sclérodermie, un cas de vascularite

rhumatoïde, un cas de vascularite paranéoplasique).

- **effets indésirables** dans 2 cas (0,9 % des cures) dont un cas de veinotoxicité, et un cas d'intolérance (nausées, céphalées).
- **inconnu** dans 13 cas soit 6,1 % des cures.

3.2.5 Effets indésirables

Un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) étaient relevés au cours de 133 cures (62,1%).

3.2.5.1 Effets indésirables mineurs

Sur 214 cures, des effets indésirables mineurs (Eim) ont été trouvés au cours de 100 cures (51,8%) ; 93 cures (48,2%) n'ont été marquées par aucun Eim et les données sont manquantes pour 21 cures. Les Eim les plus fréquents étaient les céphalées (83 cas, 43,9%), suivies des flushs (37 cas, 19,6%), puis des nausées (27 cas, 14,3%). On notait par ailleurs un cas de veinotoxicité, un malaise sans anomalie de la TA, et six épisodes de douleurs des membres inférieurs.

3.2.5.2 Effets indésirables majeurs

Des effets indésirables majeurs (EIM) ont survenu pendant 72 cures (37,3%), aucun épisode n'a été relevé pour 121 cures (62,7%) et il n'y avait pas de données pour 21 cures. Dans aucun cas ces EIM n'ont contre-indiqué des cures ultérieures.

L' EIM le plus fréquent était l'hypotension artérielle (53 cas, 27,7%), suivi par les vomissements (14 cas, 7,4%), l'HTA et la bradycardie (3,2%), l'HTA (2,1%), les troubles du rythme (un épisode de tachycardie jonctionnelle et un épisode d'ACFA paroxystique) et les douleurs thoraciques (pas de modification enzymatique ni d'élévation des enzymes cardiaques, pas d'argument pour une embolie pulmonaire) dans 2 cas soit 0,9 %; enfin survint un épisode de tachycardie sinusale (0,5%).

Dans les cas de vomissements, un traitement par Métoprolol était administré. Dans les cas d'hypotension, la tolérance était bonne et aucune mesure immédiate n'était prise ; lorsque cet effet indésirable persistait, un éventuel traitement anti-hypertenseur était stoppé.

3.2.5.3 Principaux facteurs associés à la survenue d'effets indésirables

La pathologie motivant les perfusions d'Iloprost

Des Eim étaient relevés chez 78,9 % des patients avec AOMI, 59,6 % des patients avec maladie de Buerger, 53,3 % des patients avec une autre pathologie, et 35,2 % des patients avec une sclérodermie ($p < 0,001$).

Parmi les Eim, on notait une différence de fréquence de survenue significative selon la pathologie pour :

- les nausées, plus fréquentes chez les patients avec une pathologie autre que l'AOMI, la maladie de Buerger ou la sclérodermie (40%), que chez les patients avec une AOMI (28,6%), que chez les malades avec une maladie de Buerger (21,1%), que chez les patients avec une sclérodermie (8%) ($p < 0,01$),
- les flushs, avec par ordre de fréquence décroissante les patients avec AOMI (42,9%), les patients avec une pathologie autre (26,7%), les patients avec maladie de Buerger (21,1%), et enfin les patients avec sclérodermie (8%) ($p < 0,001$).
- Les céphalées, plus fréquentes chez les patients avec AOMI (70,6%), que chez ceux avec maladie de Buerger (55,8%), que chez ceux avec une pathologie autre (40%) ou avec une sclérodermie (27,3%) ($p < 0,001$).

On notait des EIM chez 52,6 % des patients avec AOMI, 40 % des patients avec une pathologie « autre », 34,6 % des patients avec une TAO, et 31,8 % des patients avec une sclérodermie ($p = NS$).

On notait une différence de fréquence de survenue significative selon la pathologie pour :

- les vomissements, plus fréquents dans le groupe de patients avec une pathologie autre (26,7%), que ceux avec une AOMI (17,6%), que ceux avec une maladie de Buerger (3,8%), que ceux avec une sclérodermie (2,3%) ($p < 0,001$),
- l'HTA, plus fréquente dans le groupe « AOMI » (8,8%) que dans le groupe « sclérodermie » (1,1%) ($p = 0,03$), aucun événement n'étant survenu dans les deux autres groupes,
- la tachycardie, effet indésirable présenté uniquement par les patients avec une sclérodermie (27,3%) ($p < 0,001$),
- la douleur thoracique, les deux épisodes relevés concernant des patients avec AOMI (5,6%) ($p = 0,04$).

Ces données sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Survenue des effets indésirables selon la pathologie (pour les données connues).

		Total 39 patients 214 cures	AOMI 18 patients 41 cures	Buerger 9 patients 60 cures	Sclérodermie 6 patients 97 cures	Autres 6 patients 16 cures	p
Eim	oui	100 (51,8%)	30 (78,9%)	31 (59,6%)	31 (35,2%)	8 (53,3%)	<0,001
	non	93 (48,2%)	8 (21,1%)	21 (40,4%)	57 (64,8%)	7 (46,7%)	
Nausées	oui	27 (14,3%)	10 (28,6%)	11 (21,1%)	7 (8%)	6 (40%)	<0,01
	non	162 (85,7%)	25 (71,4%)	41 (78,9%)	80 (92%)	9 (60%)	
Flushs	oui	37 (19,6%)	15 (42,9%)	11 (21,1%)	7 (8%)	4 (26,7%)	<0,001
	non	152 (80,4%)	20 (57,1%)	41 (78,9%)	80 (92%)	11 (73,3%)	
Céphalées	oui	83 (43,9%)	24 (70,6%)	29 (55,8%)	24 (27,3%)	6 (40%)	<0,001
	non	106 (56,1%)	10 (29,4)	23 (44,2%)	64 (72,7%)	9 (60%)	
Autres	oui	8 (4,3%)	4 (11,8%)	0	4 (4,6%)	0	0,052
	non	180 (95,7%)	30 (88,2%)	52 (100%)	83 (95,4%)	15 (100%)	
EIM	oui	72 (37,3%)	20 (52,6%)	18 (34,6%)	28 (31,8%)	6 (40%)	0,16
	non	121 (62,7%)	18 (47,4%)	34 (65,4%)	60 (68,2%)	9 (60%)	
Vomissements	oui	14 (7,4%)	6 (17,6%)	2 (3,8%)	2 (2,3%)	4 (26,7%)	<0,001
	non	174 (92,6%)	28 (82,4%)	50 (96,2%)	85 (97,7%)	11 (73,3%)	
HTA	oui	4 (2,1%)	3 (8,8%)	0	1 (1,1%)	0	0,03
	non	183 (97,9%)	31 (91,2%)	51 (100%)	86 (98,9%)	15 (100%)	
HypoTA	oui	53 (27,7%)	12 (33,3%)	15 (28,8%)	24 (27,3%)	2 (13,3%)	0,54
	non	138 (72,3%)	24 (66,7%)	37 (71,2%)	64 (72,7%)	13 (86,7%)	
Tachycardie	oui	1 (0,5%)	0	0	24 (27,3%)	0	<0,001
	non	187 (99,5%)	34 (100%)	52 (100%)	64 (72,7%)	15 (100%)	
Bradycardie	oui	4 (3,2%)	1 (2,9%)	2 (3,8%)	1 (1,1%)	0	0,57
	non	185 (97,9%)	34 (97,1%)	50 (96,2%)	86 (98,9%)	15 (100%)	
Troubles du rythme	oui	2 (1,1%)	1 (2,9%)	0	1 (1,1%)	0	0,61
	non	187 (98,9%)	34 (97,1%)	52 (100%)	86 (98,9%)	15 (100%)	
DT	oui	2 (1,1%)	2 (5,6%)	0	0	0	0,04
	non	188 (98,9%)	34 (94,4%)	52 (100%)	87 (100%)	15 (100%)	

DT : Douleur thoracique. Données non connues : Eim et EIM pour 21 cures (AOMI 3, Buerger 8, Scl. 9, Autres 1).

L'âge des patients

Une limite de 55 ans a été posée de manière arbitraire pour séparer les patients en 2 groupes :

- un groupe de patients de moins de 55 ans, soit 17 patients (43,6%) pour 171 cures (80%), qui ont présenté 68 Eim (44,2%) et 51 EIM (32,7%).
- un groupe de patients de plus de 55 ans, soit 22 patients (56,4%) pour 43 cures (20%), dans lequel ont été relevés 32 Eim soit 82,1 %, et 21 EIM soit 56,8 %.

Ces données sont rapportées dans le tableau 9.

Le traitement associé

Aucun des patients traités par bêta-bloquants (N=14) ne présentait de bradycardie, ou de tachycardie ($p=NS$).

Les antécédents d'hypertension artérielle

Dix-neuf patients étaient hypertendus (48,7 %) ; la moyenne d'âge du groupe était de 73,8 +/- 13,3 ans, les extrêmes de 51 et 90 ans.

Les patients hypertendus avaient plus d'Eim (69,7 % contre 58,1 %, $p=0,04$), et plus d'EIM (58,1 % contre 32,9 %, $p=0,02$) que les patients sans hypertension artérielle.

Une cardiopathie associée

Douze patients avaient des antécédents de cardiopathie (32,4%) ; leur moyenne d'âge était de 79,3 +/- 9,7 ans, les extrêmes de 58 et 90 ans ; ils avaient plus fréquemment d'effets indésirables mineurs (92 % versus 45,8 %, $p<0,001$) que les patients sans cardiopathie associée.

Ces données sont relevées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Effets indésirables selon l'âge et les antécédents (pour les données connues).

		Total des cures = 214	Âge < 55ans 17 patients 171 cures	Âge > 55 ans 22 patients 43 cures	HTA 19 patients 37 cures	Cardiopathie 12 patients 26 cures
Eim	oui non	100 (51,8%) 93 (48,2%)	68 (44,2%) 86 (55,8%)	32 (82,1%) 7 (17,9%)	23 (69,7%) 10 (30,3%) p=0,04	23 (92%) 2 (8%) p<0,001
Nausées	oui non	27 (14,3%) 162 (85,7%)	19 (12,5%) 133 (87,5%)	8 (21,6%) 29 (78,4%)		
Flushs	oui non	37 (19,6%) 152 (80,4%)	22 (14,5%) 130 (85,5%)	15 (40,5%) 22 (59,5%)		
Céphalées	oui non	83 (43,9%) 106 (56,1%)	59 (38,8%) 93 (61,2%)	24 (64,9%) 13 (35,1%)		
Autres	oui non	8 (4,3%) 180 (95,7%)	4 (2,6%) 148 (97,4%)	4 (11,1%) 32 (88,9%)		
EIM	oui non	72 (37,3%) 121 (62,7%)	51 (32,7%) 105 (67,3%)	21 (56,8%) 16 (43,2%)	18 (58,1%) 13 (41,9%) p=0,02	13 (54,2%) 11 (45,8%) p=0,11
Vomissements	oui non	14 (7,4%) 174 (92,6%)	8 (5,3%) 144 (94,7%)	6 (16,7%) 30 (83,3%)		
HTA	oui non	4 (2,1%) 183 (97,9%)	0 151 (100%)	4 (11,1%) 32 (88,9%)	3 (11,1%) 24 (88,9%)	3 (12,5%) 21 (87,5%)
HypoTA	oui non	53 (27,7%) 138 (72,3%)	40 (26%) 114 (74%)	13 (35,1%) 24 (64,9%)	11 (36,7%) 19 (63,3%)	8 (33,3%) 16 (66,7%)
Tachycardie	oui non	1 (0,5%) 187 (99,5%)	0 152 (100%)	1 (2,8%) 35 (97,2%)		1 (4,2%) 23 (95,8%)
Bradycardie	oui non	4 (13,2%) 185 (97,9%)	3 (1,9%) 149 (98,1%)	1 (2,7%) 36 (97,3%)		0 24 (100%)
Troubles du rythme	oui non	2 (1,1%) 187 (98,9%)	1 (0,6%) 151 (99,4%)	1 (2,7%) 36 (97,3%)		0 24 (100%)
Douleur thoracique	oui non	2 (1,1%) 188 (98,9%)	1 (0,6%) 152 (99,4%)	1 (2,7%) 36 (97,3%)		0 24 (100%)

Données non connues : Eim : pour 21 cures, dont âge <55 ans 17, âge >55 ans 4 ; pour 4 cures chez patients HTA ; pour 1 cure chez patients cardiopathie. EIM : 21 cures, dont âge <55ans 15, âge >55ans 6 ; pour 6 cures chez patients avec HTA ; pour 2 cures chez patients avec cardiopathie.

3.2.6 Efficacité des cures

L'évolution a été évaluée en fonction des courriers d'hospitalisation, et des consultations de suivi.

On distinguait trois situations :

- amélioration des symptômes
- pas d'amélioration des symptômes
- données non connues.

Sur l'ensemble des cures, une amélioration était notée dans 115 cas (76,7%), l'efficacité des cures était la même quelle que soit la pathologie pour laquelle l'Iloprost était administré. L'absence d'amélioration ressortait dans 35 cas (23,3%).

Par contre, les patients qui présentaient des effets indésirables majeurs au cours des perfusions s'amélioraient plus que ceux qui n'en présentaient pas ($p < 0,001$).

Ces résultats sont à nuancer par le nombre important de données manquantes (pas d'information sur l'évolution pour 64 cures).

Le détail des données est consigné dans le tableau 10.

Tableau 10 : Efficacité des cures d'Iloprost (pour les données connues).

		Amélioration		Absence d'amélioration		p
Total	N = 150	115	76,7 %	35	23,3 %	
AOMI	N = 33	26	78,8 %	7	21,2 %	0,49
Buerger	N = 43	36	83,7 %	7	16,3 %	
Sclérodermie	N = 58	42	72,4 %	16	27,6 %	
Autres	N = 16	11	68,8 %	5	31,2 %	
Age > 55 ans	N = 40	30	75 %	10	25 %	0,94
Age < 55 ans	N = 110	85	77,3 %	25	22,7 %	
Vmax R = Vmax T	N = 67	46	68,7 %	21	31,3 %	0,56
Vmax R < Vmax T	N = 64	54	84,4 %	10	15,6 %	
Durée Vmax R = Durée cure N = 128		96	75 %	32	25 %	0,85
Durée Vmax R < Durée cure N = 13		10	76,9 %	3	23,1 %	
Eim +	N = 77	64	83,1 %	13	16,9 %	0,2
Eim -	N = 58	42	72,4 %	16	27,6 %	
EIM +	N = 55	50	90,9 %	5	9,1 %	<0,001
EIM -	N = 79	55	69,6 %	24	30,4 %	
1 à 4 cures	N = 46	32	69,6 %	14	30,4 %	0,32
5 à 10 cures	N = 24	18	75 %	6	25 %	
Plus de 10 cures	N = 80	65	81,3 %	15	18,7 %	

Données manquantes pour 64 cures, dont AOMI 8, Buerger 17, Sclérodermie 39 ; âge > 55 ans 3, âge < 55 ans 61 ; VmaxR=VmaxT 48, VmaxR<VmaxT 9 ; Durée Vmax=Durée cure 56, DuréeVmax<Durée cure 1 ; Eim + 23, Eim – 35 ; EIM + 17, EIM – 42 ; 1 à 4 cures 4 ; 5 à 10 cures 4 ; plus de 10 cures 56.

3.3 Rapport entre vitesse maximale réelle et théorique de perfusion, incidence de la durée de perfusion à la vitesse maximale réelle

Nous avons voulu comprendre si les différences de vitesse et de durée des perfusions étaient liées à la survenue d'effets indésirables, et si le fait de ne pas bénéficier de la vitesse maximale théorique de perfusion, ou de ne pas bénéficier de la vitesse maximale réelle de perfusion pendant toute la durée de la cure avait une incidence sur l'efficacité de celle-ci (tableaux 10 et 11).

Les patients qui n'ont pas atteint la VmaxT étaient plus âgés ($60,1 \pm 21,1$ vs. $49,5 \pm 13,9$, $p=0,06$) et avaient plus souvent d'EIM (48,6% vs. 29,6%, $p<0,001$) que les patients qui avaient atteint la VmaxT, mais ils arrêtaient plus souvent les perfusions en raison d'une bonne évolution des lésions (12,8% vs. 0,9%, $p<0,001$) alors que la durée de VmaxR était moins souvent égale à la durée totale de la cure (87,7% vs. 94,8%, $p=0,045$).

Il n'y avait pas de différence de sexe, de pathologie sous-jacente et de traitements associés entre ces deux groupes.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients, motif d'arrêt et survenue d'effets indésirables selon que la vitesse maximale réelle soit inférieure ou égale à la vitesse maximale théorique (pour les données connues).

	Vmax R = Vmax T 13 patients (33,3%) 115 cures (53,7%)	Vmax R < Vmax T 27 patients (69,2%) 73 cures (34,1%)	p
Age moyenne extrêmes	49,5 +/- 13,9 28-75	60,1 +/- 21,1 28-90	0,06
Femmes Hommes	4 30,8 % 9 69,2 %	10 37 % 17 63 %	0,97
AOMI Buerger Sclérodémie Autres	5 38,5 % 4 30,7 % 2 15,4 % 2 15,4 %	13 48,1 % 5 18,6 % 6 22,2 % 3 11,1 %	0,78
HTA Cardiopathie	4 33,3 % 3 25 %	11 40,7 % 10 37 %	0,79 0,60
TTT anti-HTA	7 53,8 %	14 51,9 %	0,82
Motif d'arrêt Durée préétablie Bonne évolution Inefficacité Effets indésirables	N = 113 109 96,5 % 1 0,9 % 3 2,6 % 0	N = 70 59 84,3 % 9 12,8 % 2 2,9 % 0	<0,001
Eim	41 36 %	52 74,3 %	0,31
EIM	34 29,6 %	34 48,6 %	<0,001
Durée Vmax R = durée totale de la cure	109 94,8 %	64 87,7 %	0,045
Durée Vmax R < durée totale de la cure	6 5,2 %	9 12,3 %	0,14

Données non connues : motif d'arrêt de la cure pour 5 cures (dont 2 avec VmaxR=VmaxT et 3 avec VmaxR<VmaxT) ;

EIM : pour 3 cures avec VmaxR<VmaxT ; Eim : pour 3 cures avec VmaxR< VmaxT et 1 cure avec Vmax R=VmaxT.

VmaxR et/ou VmaxT : pour 26 cures.

NB : total des patients = 40 car certains patients appartiennent aux deux groupes.

VII. DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons pu décrire la tolérance clinique des perfusions d'Iloprost chez des patients traités dans le service de Médecine interne du CHU de Brest sur une période de 13 ans. Au total, 214 cures, concernant 39 patients, ont été relevées. Les patients ont reçu en moyenne 5,5 +/- 9,8 cures. La vitesse maximale théorique de perfusion était atteinte pour 115 cures (53,7%), concernant 13 patients (33,3%). Sur l'ensemble des cures la moyenne de la vitesse réelle de perfusion, définie par la vitesse de perfusion atteinte lors de la phase de titration, était de 3,6 +/- 0,6 ml/h, et l'Iloprost était administré à la vitesse maximale réelle de perfusion pendant toute la cure dans 184 cas (86%). L'arrêt de la cure n'a été motivé par la survenue d'effets indésirables que dans deux cas (0,9%). Des effets indésirables ont été relevés au cours de 133 cures (62,1%). On relevait 37,3 % d'effets indésirables majeurs, représentés essentiellement par l'hypotension artérielle (27,7%) et les vomissements (7,4%). Les patients avec une AOMI présentaient significativement plus de vomissements et d'HTA ; ceux avec une sclérodermie plus d'épisodes de tachycardie ; les patients hypertendus étaient plus sujets aux EIM ($p=0,02$). Les effets indésirables majeurs limitaient la vitesse de perfusion ($p<0,001$), mais n'affectaient pas l'efficacité de la cure ($p<0,001$).

1. Population

Le nombre de patients recrutés peut paraître faible sur une période de treize ans dans un service de médecine interne de CHU. Toutefois notre travail concerne des pathologies rares ou des situations cliniques exceptionnelles. A notre connaissance les autres services de notre hôpital n'utilisent qu'occasionnellement l'Iloprost. Même si nous n'avons pas relevé le nombre de cures réalisées sur la même période dans ces services, nos patients représentent certainement la majorité des patients traités par Iloprost dans notre hôpital.

Une série française publiée en 2004 a un effectif comparable à la nôtre (56). Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, regroupant toutes les ischémies digitales traitées par Iloprost de janvier 2005 à janvier 2008, dans le service de médecine interne du CHU de Rouen. Trente patients étaient inclus. Dix huit hommes (60 %) et 12 femmes (40 %) (soit un sexe-ratio similaire à notre série), bénéficiaient de 48 cures au total. Les proportions de patients avec maladie de Buerger (40 %), sclérodermie (27%), ou autres maladies vasculaires périphériques (33%) étudiées dans ce travail étaient similaires aux nôtres (42 %, 28,5 %, 28,5 % respectivement pour 21 patients si l'on exclut

les patients avec AOMI qui ont des lésions des membres inférieurs).

Les indications de traitement dans notre série étaient représentées en majorité par des troubles trophiques quelle qu'en soit la cause (79,5%), puis des douleurs de décubitus (AOMI) ou syndromes de Raynaud (sclérodémie et maladie de Raynaud) (18 % des cas), ce qui est en accord avec les indications des perfusions d'Iloprost. On relevait un cas de claudication intermittente des membres inférieurs dans un contexte d'AOMI. Pour cette dernière indication, une revue Cochrane de 2012, portant sur l'utilisation des prostanoïdes dans le traitement des symptômes de la claudication artérielle des patients avec AOMI, n'a pas montré de bénéfice clinique à l'utilisation de ces molécules (dont l'Iloprost) ; par contre, les effets indésirables étaient toujours plus importants avec le prostanoïde qu'avec le placebo (73).

Deux femmes de notre série avaient une maladie de Buerger (22,2%). Nous n'avons pas de données concernant l'évolution pour l'une d'entre elles, suivie maintenant au CH de Quimper. Le diagnostic de maladie de Buerger avait été initialement remis en cause chez la seconde patiente, devant une réponse médiocre aux perfusions d'Iloprost et surtout la présence d'anticorps anti-RNP. L'étiologie retenue aux symptômes de cette patiente est désormais une maladie de Buerger associée à une connectivite mixte ; l'évolution a été favorable sous traitement par Bosentan, associé à un geste de sympatholyse chimique. Bien que le sexe masculin soit un élément majeur du diagnostic de maladie de Buerger, cette maladie peut atteindre les femmes qui sont de plus en plus exposées à l'intoxication tabagique. Les séries les plus récentes regroupant des patients avec maladie de Buerger trouvent une proportion de femmes pouvant atteindre 23% (34).

Les autres séries de patients traités par l'Iloprost, concernent soit un seul type de pathologie (sclérodémie essentiellement, AOMI, maladie de Buerger), soit un cadre étiologique restreint. Ainsi une étude a comparé deux doses d'Iloprost (0,5 ng/kg/min et 2 ng/kg/min) chez 55 patients atteints de connectivite avec syndrome de Raynaud. La population comprenait 32 patients avec sclérodémie systémique, 11 avec sclérodémie cutanée limitée, cinq avec connectivite mixte, un avec polyarthrite rhumatoïde, un avec syndrome de Gougerot-Sjögren, un avec dermatopolymyosite. L'efficacité des deux doses n'était pas différente mais les effets indésirables dose-dépendants (céphalées, flushs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées) (74).

2. Effets indésirables

Dans notre étude, un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) est survenu lors de la perfusion d'Iloprost au cours de 133 cures (62,1%). On relevait des effets indésirables mineurs dans 51,8 % des cas, principalement des céphalées (43,9%), des flushs (19,6%), et des nausées (14,3%), et des effets indésirables majeurs dans 37,3 % des cas, représentés essentiellement par l'hypotension artérielle (27,7%) et les vomissements (7,4%). Dans aucun cas ces EIM n'ont contre-indiqué des cures ultérieures. La survenue d'effets indésirables mineurs motivait l'arrêt de la cure dans deux cas (1 cas de veinotoxicité, un cas de céphalées et nausées).

Les tableaux 12, 13, 14 et 15 résument quinze études concernant des perfusions d'Iloprost, administrées chez des patients avec une sclérodémie, une AOMI, ou une maladie de Buerger (deux études sur volontaires sains et une étude sur une population variée). Nous avons relevé les données concernant les effets indésirables.

La fréquence globale d'effets secondaires était très variable, allant de 7,9 à 100 %. Les effets indésirables de l'Iloprost paraissaient dose-dépendants dans trois cohortes (74) (75) (76). Nos données sont comparables sur ce point puisque nous avons montré que les EIM limitaient la vitesse de perfusion (EIM dans le groupe $V_{maxR} < V_{maxT}$ 48,6 %, contre 28,6 % dans le groupe $V_{maxR}=V_{maxT}$, $p<0,001$).

D'autre part il était décrit une fréquence plus élevée d'effets indésirables au cours de la phase de titration, avec une régression progressive de ces effets secondaires au cours de la cure, et lors des cures ultérieures (77) (78). Ces résultats sont confirmés par notre étude. En effet, les patients avec sclérodémie, qui bénéficiaient d'un nombre important de cures (moyenne de 16,2 cures par patient pour une moyenne globale de 5,5), sont ceux qui présentaient le moins d'Eim ($p<0,001$), le moins de nausées ($p=0,01$), de flushs ($p<0,001$), et de céphalées ($p<0,001$). Ainsi chez ces patients les effets indésirables disparaissaient progressivement, et en pratique la dose d'Iloprost était parfois débutée d'emblée à la dose maximale habituellement tolérée.

Le travail de Arreghini M. (77), a étudié les effets indésirables de l'Iloprost, administré sans seringue électrique à partir de la seconde cure, chez des patientes avec sclérodémie, afin de permettre un traitement à domicile. Les auteurs concluaient que ce mode d'administration était envisageable au vu du très faible nombre d'effets indésirables survenant après la phase de titration

(7,9%), mais qu'il devait être réservé à une population bien définie (peu de comorbidités et de traitements annexes). Une patiente de notre série, atteinte de sclérodémie, a été traitée à domicile pendant trois semaines, avec une bonne tolérance des perfusions.

Nos résultats sont cohérents avec la littérature en ce qui concerne le type d'effets indésirables. Les Eim étaient majoritairement des céphalées (43,9%), des flushs (19,6%), et des nausées (14,3%). Nous n'avons par contre relevé aucun épisode de douleurs abdominales, de diarrhées, de vertiges, Eim décrits dans quatre des études analysées (74) (79) (78) (41).

Les EIM, dans notre travail, étaient représentés par l'hypotension (24,8%) et les vomissements (6,5%) ; ceci est également en accord avec l'analyse des études.

Un arrêt de traitement définitif en raison d'effets indésirables est décrit dans 7 des 15 études recensées, allant de un (2,7 à 12,5%) à quatre (2,4%) patients selon les études (81) (82) (77) (70) (83) (84) (41) ; les taux d'arrêt dans notre travail sont plus faibles puisque la situation se présentait au cours de deux cures (0,9%).

Tableau 12 : Etudes sur l'Iloprost dans une cohorte variée de patients, et chez des volontaires sains : caractéristiques, effets indésirables, efficacité.

Premier auteur. Année. Type d'étude. Population.	Nombre de patients / Nombre de cures / Durée des cures	Schéma de l'étude	Effets indésirables	Eim	EIM	Arrêt de traitement lié aux effets indésirables / Remarques
Benhamou Y. 2010. (56) Etude rétrospective.	30 / 48 / NC / NC	Patients ayant reçu de l'Iloprost pour une ischémie digitale. Pas de données d'efficacité.	83,3 %	Céphalées 54,2 % Flushs 31,3 % Nausées 29,2 %	Tachycardie 62 % HypoTA 20 % DT 58 % Vom. 15 %	0
Krause W. 1986. (80) Phase II. Volontaires sains.	6 / 2X45min et une prise orale	S1 : 1 ng/kg/min IV / 45' S2 : 3 ng/kg/min IV / 45' S3 : 1µg/kg PO	83,3/100 %	Céphalées 16,7/83,3 % Flushs 16,7/100 % Nausée 0/16,7 % Veinite 50/16,7 %	0	0
Krause W. 1987. (81) Phase II. Volontaires sains.	8 / 1 de 4H et 2 prises orales	S1 : 2ng /kg/ min 4h IV S3 : 0,1µg / kg PO S5 : 0,48µg / kg PO	100 %	Céphalées 25 % Flush 100 % Nausées 62,5 %	Vom. 25 %	1 (12,5%)

H : heure. J : jour. S : semaine. M : mois. Vs : versus. Vom. : vomissements.

DT : douleur thoracique. HypoTA : hypotension artérielle. Dleur. Abdo. : douleur abdominale. OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine. Hgie : hémorragie. NC : non connu. PO : per os.

Dans notre travail, nous avons montré une relation inversement proportionnelle entre le nombre de cures reçues et la survenue d'effets indésirables majeurs ($p < 0,03$) et mineurs ($p < 0,001$). De plus les patients recevant de une à quatre cures étaient plus âgés que ceux recevant plus de quatre cures ($p = 0,004$). Ces patients plus âgés étaient ceux qui présentaient le plus de comorbidités, et

recevaient un traitement associé, notamment à visée cardiaque, parfois lourd ; ce sont en effet des patients récusés pour la chirurgie, ou chez qui la chirurgie a échoué. Ceci est appuyé par le fait que dans notre étude, l'HTA était un facteur prédictif de survenue d'Eim ($p=0,04$) et d'EIM ($p=0,02$), et que les patients avec cardiopathie présentaient plus d'Eim que les patients sans cardiopathie ($p<0,001$). L'indication quasiment « compassionnelle » étant admise d'emblée, on peut émettre l'hypothèse que les cliniciens privilégient dans ces cas le confort des patients, et tolèrent moins d'effets indésirables en comparaison à des patients plus jeunes, avec une maladie de Buerger par exemple.

Un des critères de bonne tolérance de l'étude de Benhamou et al. (56) est une posologie supérieure à 3 ml/h dès la recherche de dose (phase de titration). Or nous avons montré que les patients de plus de 55 ans avaient une vitesse maximale réelle moyenne de perfusion ($V_{max} R$ moyenne) inférieure aux patients de moins de 55 ans ($p<0,001$), que les patients avec AOMI avaient une $V_{max} R$ moyenne inférieure aux patients avec maladie de Buerger ($p<0,001$), ScS ($p<0,001$) ou porteurs d'une autre pathologie ayant motivé les perfusions d'Iloprost ($p=0,03$), et que les patients avec une AOMI avaient plus d'Eim que les patients traités par Iloprost pour une autre pathologie ($p<0,001$). Ces résultats ne sont probablement pas indépendants, les patients avec AOMI étant plus âgés, ayant des vitesses de perfusion plus basses, et faisant plus d'Eim. Cependant compte-tenu du faible effectif nous n'avons pas fait d'analyse multivariée.

L'amélioration des symptômes initiaux était plus fréquente chez les patients ayant présenté des EIM au cours des perfusions que chez les patients n'ayant pas eu d'EIM (90,9 % vs. 69,6 %, ($p<0,001$)). Une hypothèse permettant d'expliquer ces résultats serait que les patients ayant eu des EIM auraient reçu une dose plus élevée d'Iloprost que les autres patients. Toutefois, la proportion de patients ayant atteint la $V_{max} T$ de perfusion n'était pas plus importante parmi ceux dont les symptômes s'amélioraient que parmi ceux dont les symptômes ne s'amélioraient pas. Ce résultat est en accord avec ceux de trois études ayant comparé des doses élevées d'Iloprost à des doses faibles chez des patients avec sclérodermie (75) (74) ou avec AOMI (76). Dans ces études, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les deux catégories de vitesse de perfusion, mais les patients recevant les doses les plus élevées avaient plus fréquemment des effets secondaires.

Par comparaison, les facteurs prédictifs de bonne tolérance trouvés dans l'étude de Benhamou et al. (56) sont le sexe masculin (paramètre que nous n'avons pas testé en raison de l'hétérogénéité de nos

groupes, par exemple entre les patients avec une AOMI et les patients avec une sclérodermie), l'absence de traitement par inhibiteur calcique, une posologie supérieure à 3ml/h dès la recherche de dose, tandis qu'un critère de moindre tolérance correspondait au fait d'avoir une maladie de Raynaud.

Tableau 13 : Etudes sur l'Iloprost dans la maladie de Buerger : caractéristiques, effets indésirables, efficacité.

Premier auteur. Année. Type d'étude. Population.	Nombre de patients / Nombre de cures / Durée des cures	Schéma de l'étude / Efficacité	Effets indésirables	Eim	EIM	Arrêt de traitement lié aux effets indésirables / Remarques
Hildebrand M. 1997. (55) Phase II. TAO.	12 / 1 / 7 J / 6H	Etude pharmaco. et EI Iloprost IV et PO. IV : phase titration / phase entretien. Pas de données d'efficacité.	NC	Céphalées 67/58 % Flushs 83/65 % Nausées 25/17 %	Vom. 17/8 %	0 / réduction dose chez 5 patients (41,7%)
Bozkurt A. 2012. (41) Etude prospective ouverte.	158 / 1 / 28 J / 6H	Etude efficacité Iloprost dans Buerger / guérison UD à 6 mois. Efficacité sur la guérison totale et partielle des ulcères.	NC	Céphalées 39 % Flushs 31,6 % Nausées 23,9 % Dleur Abdo 8,5 %	0	4 (2,7%)

Tableau 14 : Etudes sur l'Iloprost dans la Sclérodémie : caractéristiques, effets indésirables, efficacité.

Premier auteur. Année. Type d'étude. Population.	Nombre de patients / Nombre de cures / Durée des cures	Schéma de l'étude / Efficacité	Effets indésirables	Eim	EIM	Arrêt de traitement lié aux effets indésirables / Remarques
Kawald A. 2008. (75) Prospective randomisée. Sclérodémie.	50 / 1 / 21 J / 6H	Iloprost 0,05 ng/kg/min vs 2ng/kg/min. Pas de différence d'efficacité (réduction du nombre d'ulcères 76,2/61%).	NC	Céphalée 24/12 % Flushs 48/40 % Nausées/vom. 12/4 %	Nausées/vom. 12/4 %	0 / dose de 2ng/kg/min non atteinte par 48 % des patients du groupe haute dose
Torley H. 1991. (74) Prospective randomisée double-aveugle. Connectivites (Sclérodémie 78,2%).	55 / 1 / 3 J / 6H	Iloprost 0,5 ng / kg / min vs 2 ng / kg / min. Patients avec syndrome de Raynaud et UD, pas de différence d'efficacité (guérison des UD dans 39/44%).	32/78 %	Céphalées 28,6/74,1 % Flushs 10,7/11,1 % Nausées 3,6/4801 % Diarrhées 0/25,9 % Dleur. Abdo. 0/22,2 %	Vom. 0/26,7 %	0 / réduction de dose 4% (dose faible) et 59 % (dose élevée) p<0,001
Zachariae H. 1996. (82) Etude ouverte. Sclérodémie.	12 / 1 / 8-13 J / 6H	Iloprost pour Raynaud et/ou UD. Guérison complète des UD chez 66,7 % des patients, partielle chez 23,7 % (6 patients avec UD actifs).	NC	Céphalées NC Flushs NC Nausées NC	0	1 (8,3%) / réduction dose 5 (41,7%)

Arreghini M. 2001. (77) Etude prospective non randomisée. Sclérodémie.	38 / 9 / 5 puis 2 J / 6H	Evaluation de la faisabilité de l'Iloprost pour Raynaud et/ou UD sans pompe électrique. 1 ^{er} cycle de 5J, puis 2J tous les 45 jours.	1 ^{er} cycle 28,9 % Autres cycles 7,9 %	Céphalées 18,4 % Flushs 0 Nausées 5,3 % Rash 2,6 % Veinite 2,6 %	Vom. 5,3 % HypoTA 2,6 %	2 (2,6%) / réduction de dose 5 (13,2%)
				Céphalées 7,9 %	0	0 / réduction dose 1 (2,6%)
Casigliani Rabl S. 2012. (79) Etude rétrospective. Sclérodémie.	73 / NC / 50,1 +/- 38,8 M	Iloprost pour Raynaud et/ou UD. EI décrits pour 66 patients. Guérison de 89,3 % des ulcères (28 patients avec UD actifs à l'inclusion), rechute chez 72,6 % des patients (55 patients avec ATCD d'UD).	51,5 %	Céphalées 34,7 % Flushs 13,5 % Nausées 7,6 % Diarrhées 2,9 % Dleur. Abdo. 2,9 % Vertiges 1,4 %	Vom. 12 % HypoTA 5,9 %	0
Bettoni L. 2002. (70) Etude prospective observationnelle Sclérodémie.	30 / 36 / 5J / 6H	Iloprost pour Raynaud et/ou UD. 5J toutes les 3 S. Suivi 36 M. Guérison de 90 % des ulcères, amélioration du syndrome de Raynaud et du score de Rodnan.	26,7 %	Céphalées 10 % Flushs 0 Nausées-Vom. 6,7 %	Nausées-Vom. 6,7 % HypoTA 3,3 % OVCR 3,3 % Hgie méningée 3,3 %	1 (3,3%)

H : heure. J : jour. S : semaine. M : mois. Vs : versus. UD : ulcères digitaux. Vom. : vomissements.

DT : douleur thoracique. HypoTA : hypotension artérielle. Dleur. Abdo. : douleur abdominale. OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine. Hgie : hémorragie. NC : non connu.

Tableau 15 : Etudes sur l'Iloprost dans l'AOMI : caractéristiques, effets indésirables, efficacité.

Premier auteur. Année. Type d'étude. Population.	Nombre de patients / Nombre de cures / Durée des cures	Schéma de l'étude	Effets indésirables	Eim	EIM	Arrêt de traitement lié aux effets indésirables / Remarques
De Donato G. 2006. (84) Randomisée contre placebo double-aveugle. AOMI IV.	300 / 1 / 4-7 J	Iloprost en post-op. de revascularisation d'une ischémie aiguë de jambe. Diminution de la mortalité et du taux d'événements cardiovasculaires majeurs.	Iloprost 52,3 % / placebo 50,3 % (NS)	Céphalées et Flushs Iloprost >placebo ($p < 0,001$)	Iloprost IDM 0,7 % IC 0 Arythmie 0,7 % AVC 1,3 % EP 0 Placebo IDM 1,3 % IC 1,3 % Arythmie 1,3 % AVC 0 EP 0,7 %	Iloprost 3 (2%) / placebo 2 (1,3%)
Beischer W. 1998. (76) Prospective randomisée double-aveugle. AOMI IV.	302 / NC / NC	Comparaison de 4 doses d'Iloprost : 25/50/75/100 µg/J. Amélioration des ulcères et diminution de la douleur chez 48,7 à 53,3 % des patients. Pas de différence selon la dose.	Effets indésirables dose-dépendants ($p < 0,001$).	NC	NC	NC

Staben P. 1996. (78) Etude ouverte. AOMI III-IV.	900 / 1 / 21-42 J / 6H	Etude efficacité et tolérance Iloprost. Guérison complète des ulcères chez 12,3 % des stades IV. Réduction ds douleurs chez 75 % des stades III	85,4 %	Céphalées 57,9 % Flushs 31,6 % Nausées 31,3 % Vertiges 6,1 %	Vom. 16,8 % HTA 10,6 % HypoTA 9 % OAP 1 cas (0,1%)	0 /arrêt temporaire ou diminution dose J1-J3 68,6 % J3-J28 21,1 %
Schellong S. 2004. (83) Randomisée contrôlée simple-aveugle. AOMI III-IV	36 / 1 / 1 J / 4H	Comparaison tolérance et pharmacologie Iloprost vs Alprostadil. TcpO2 plus augmentée avec Alprostadil.	30,6 %	Céphalées 11,1 % Flushs 2,8 % Veinite 5,6 %	HypoTA 2,7 %	1 (2,7%) / réduction de dose 3 (8,3%) / Plus d'EI avec Iloprost.

H : heure. J : jour. S : semaine. M : mois. Vs : versus. UD : ulcères digitaux. Vom. : vomissements.

DT : douleur thoracique. HypoTA : hypotension artérielle. IDM : infarctus du myocarde. IC : insuffisance cardiaque.

AVC : accident vasculaire cérébrale. EP : embolie pulmonaire. EI : effets indésirables. NC : non connu. NS : non significatif.

3. Données manquantes

Une des faiblesses de notre étude est son caractère rétrospectif, sur une longue période, ce qui a entraîné une perte de données. Si l'on récapitule, les données manquantes concernent :

- la vitesse maximale théorique, c'est à dire le poids du patient, pour 10 patients (25,6%)
- la vitesse maximale réelle de perfusion, pour 21 cures (9,7%)
- la durée de la cure pour une cure (0,5%)
- les effets indésirables majeurs et mineurs pour 21 cures (9,7%)
- l'évolution à la fin de la cure pour 64 cures (29,9%).

Ces données non disponibles ont certainement pu biaiser nos résultats.

Concernant la dose d'Iloprost, nous n'avons pas utilisé la dose / kg / min, telle que précisée dans la feuille de recueil, mais la vitesse de perfusion. Ceci est lié au fait que pour un grand nombre de patients le poids n'était pas disponible mais uniquement la vitesse maximale théorique. Les vitesses de perfusion n'étant pas strictement superposées au poids car arrondies au ml, nous avons voulu maintenir un groupe le plus homogène possible et avons donc gardé comme valeur la vitesse de perfusion.

Lors du recueil de données, la feuille de surveillance de la perfusion pouvait être manquante, ou non ou incomplètement remplie. L'absence de feuille de recueil n'était pas forcément en lien avec l'ancienneté du dossier. Cela pose le problème de la traçabilité des données à l'hôpital.

Depuis octobre 2013 la prescription et le suivi infirmier des perfusions d'Iloprost sont réalisables sur le logiciel de soins et de prescription informatique IPS dans le service de Médecine Interne. Cela devrait faciliter le suivi des patients et l'éventuel travail futur d'un interne en médecine.

4. Perspectives

Il semble intéressant de pouvoir proposer à nos patients des traitements aussi efficaces que l'Iloprost mais avec moins d'effets secondaires.

De nombreuses études à la recherche d'alternatives thérapeutiques dans le traitement des ulcères digitaux de la sclérodermie ont été réalisées. Une méta-analyse récente a retenu 31 essais randomisés contrôlés, portant sur 1989 patients (54). Les auteurs trouvaient un bénéfice significatif ($p=0,01$) à l'utilisation des inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 sur la guérison des ulcères digitaux (deux études comparant le Sildénafil à un placebo, une étude comparant le Tadalafil à un placebo). Pour le Bosentan et l'Iloprost intraveineux, les auteurs retenaient un bénéfice sur la prévention de l'apparition de nouveau ulcères.

Dans le domaine du traitement de la maladie de Buerger, les thérapies géniques ont montré des résultats encourageants mais qui sont peu disponibles et nécessitent d'être confirmés.

Le traitement de l'ischémie chronique permanente dans l'AOMI reste avant tout chirurgical associé à la prise en charge intensive des facteurs de risque cardiovasculaire.

Un traitement par voie orale, aussi efficace que l'Iloprost mais dénué d'effets secondaires, reste encore à découvrir. Toutefois, l'avantage des perfusions d'Iloprost en milieu hospitalier est la mise au repos des patients et la possibilité de soins locaux réguliers.

VIII. CONCLUSION

Au cours des 214 cures d'Iloprost étudiées, des effets indésirables majeurs survenaient dans 37,3% des cas. Il s'agissait d'hypotension artérielle (27,7%) et de vomissements (7,4%). Dans aucun cas ces EIM n'ont contre-indiqué des cures ultérieures. Les patients hypertendus étaient plus sujets aux EIM, mais nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre le traitement antihypertenseur et la survenue de ces hypotensions. Les effets indésirables majeurs limitaient la vitesse de perfusion mais n'affectaient pas l'efficacité de la cure. Des traitements par voie orale semblent être aussi efficaces que les perfusions d'Iloprost, et notamment les inhibiteurs de la phosphodiesterase type 5 (Sildénafil, Tadalafil), cependant le bénéfice du repos sur la protection des plaies nous apparaît être un argument important en faveur de l'Iloprost.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevallier A. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs: Indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation Avril 2006—Recommandations. *J Mal Vasc.* 2006;31(4):206-17.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA J Am Med Assoc.* 19 sept 2001;286(11):1317-1324.
3. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 23 oct 2000;160(19):2934-2938.
4. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* janv 2004;172(1):95-105.
5. Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. [Assessment of the prevalence of atherosclerotic lower limb arteriopathy in France as a systolic index in a vascular risk population]. *J Mal Vasc.* févr 2000;25(1):38-46.
6. Letouzey J-P, Genet A, Amoretti R, Sanesco. *Cardiologie 2000. Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardiovasculaires en France* [Internet]. 1996. Disponible sur: http://ireps-ors-paysdelaloire.centredoc.fr/opac/index.php?lvl=notice_display&id=7923
7. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), Authors/Task Force Members, Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 26 août 2011;32(22):2851-2906.
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* janv 2007;45(1):S5-S67.
9. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 14 déc 2010;56(25):e50-103.
10. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J.* juill 2006;27(14):1743-1749.
11. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis.

JAMA J Am Med Assoc. 11 janv 2006;295(2):180-189.

12. Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch H-J, Burghaus I, et al. Peripheral Arterial Disease as an Independent Predictor for Excess Stroke Morbidity and Mortality in Primary-Care Patients: 5-Year Results of the getABI Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):546-554.
13. Feringa HHH, Bax JJJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*. 13 mars 2006;166(5):529-535.
14. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 11 févr 2003;107(5):753-756.
15. FONTAINE R, KIM M, KIENY R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. déc 1954;21(5-6):499-533.
16. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg*. juill 1986;4(1):80-94.
17. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco J-B, Setacci C, Cao P, de Donato G, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. déc 2011;42 Suppl 2:S4-12.
18. Becker F, Luizy F, Baud J-M, Pichot O, SFMV. [Quality standards for ultrasound assessment (CW-Doppler, Duplex US) of the lower limb arteries in vascular medicine. Report of the French Society for Vascular Medicine]. *J Mal Vasc*. déc 2011;36(6):364-385.
19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 21 mars 2006;47(6):1239-1312.
20. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 11 déc 2012;126(24):2890-2909.
21. 2011 WRITING GROUP MEMBERS, 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, ACCF/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 1 nov 2011;124(18):2020-2045.

22. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
23. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 16 nov 1996;348(9038):1329-1339.
24. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg*. oct 1990;4(5):463-467.
25. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Surg*. oct 1991;5(5):511-516.
26. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, et al. [Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative]. *Schweiz Med Wochenschr*. 6 oct 1990;120(40):1477-1482.
27. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin HK, et al. [Iloprost, a stable prostacyclin derivative, in stage 4 arterial occlusive disease. A placebo-controlled multicenter study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 19 mai 1989;114(20):783-788.
28. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, Diehm C, Heisig G, et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol J Int Union Angiol*. déc 1991;10(4):229-232.
29. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 21 sept 2000;343(12):864-869.
30. Puéchal X, Fiessinger J-N. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2007;46(2):192-199.
31. Reny JL, Cabane J. [Buerger's disease or thromboangiitis obliterans]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. janv 1998;19(1):34-43.
32. Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, McBane RD, Stanson AW, Ballman KV. Long-term survival and amputation risk in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *J Am Coll Cardiol*. 21 déc 2004;44(12):2410-2411.
33. Małecki R, Zdrojowy K, Adamiec R. Thromboangiitis obliterans in the 21st century--a new face of disease. *Atherosclerosis*. oct 2009;206(2):328-334.
34. 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.
35. Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol*. janv 2006;18(1):18-24.

36. Avcu F, Akar E, Demirkiliç U, Yılmaz E, Akar N, Yalçın A. The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's disease. *Thromb Res.* 1 nov 2000;100(3):143-147.
37. Brodmann M, Renner W, Stark G, Winkler M, Pabst E, Hofmann C, et al. Prothrombotic risk factors in patients with thrombangitis obliterans. *Thromb Res.* 1 sept 2000;99(5):483-486.
38. Joviliano EE, Dellalibera-Joviliano R, Dalio M, Évora PR, Piccinato CE. Etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of thromboangiitis obliterans—current practices. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2009;18(3):119.
39. Bozkurt AK, Köksal C, Demirbas MY, Erdoğan A, Rahman A, Demirkiliç U, et al. A randomized trial of intravenous iloprost (a stable prostacyclin analogue) versus lumbar sympathectomy in the management of Buerger's disease. *Int Angiol J Int Union Angiol.* juin 2006;25(2):162-168.
40. Fiessinger JN, Schäfer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans. The TAO Study. *Lancet.* 10 mars 1990;335(8689):555-557.
41. Bozkurt AK, Cengiz K, Caner A, Mine DY, Oner S, Deniz DB, et al. A Stable Prostacyclin Analogue (Iloprost) in the Treatment of Buerger's Disease: A Prospective Analysis of 150 Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 31 août 2012;
42. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* avr 1998;15(4):300-307.
43. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* déc 2004;50(12):3985-3993.
44. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):32-38.
45. 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(1):5.
46. HAS. Protocole National De Soins Sclérodémie systémique [Internet]. 2008 [cité 22 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf
47. BEREZNE A, MOUTHON L. Prise en charge des ulcères digitaux dans la sclérodémie systémique. [cité 21 août 2013]; Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/01/ulceredigitaux_RR28.pdf
48. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* mai 1980;23(5):581-590.
49. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma

- (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* févr 1988;15(2):202-205.
50. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* févr 2000;43(2):444-451.
 51. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-1576.
 52. Francès C, Allanore Y, Cabane J, Carpentier P, Dumontier C, Hachulla E, et al. [Management of digital ulcers from systemic scleroderma]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. févr 2008;37(2 Pt 2):271-285.
 53. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1 févr 1994;120(3):199-206.
 54. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* sept 2013;65(9):1460-1471.
 55. Hildebrand M. Pharmacokinetics and tolerability of oral iloprost in thromboangiitis obliterans patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;53(1):51-56.
 56. Benhamou Y, Vandecandelaere V, Varin R, Le Besnerais M, Cailleux N, Levesque H. Administration d'iloprost au sein d'une cohorte de 30 patients atteints d'ischémie digitale : détermination de critères de bonne tolérance clinique. *Rev Médecine Interne.* juin 2010;31:S78.
 57. Kuhar CG, Mesti T, Zakotnik B. Digital ischemic events related to gemcitabine: Report of two cases and a systematic review. *Radiol Oncol.* déc 2010;44(4):257-261.
 58. Gouny P, Gaitz JP, Vayssairat M. Acute hand ischemia secondary to intraarterial buprenorphine injection: treatment with iloprost and dextran-40--a case report. *Angiology.* juill 1999;50(7):605-606.
 59. Assie C, Marie I. Atteintes artérielles des membres supérieurs et inférieurs au cours de la maladie de Horton. *Presse Médicale.* févr 2011;40(2):151-161.
 60. Lo Gullo R, De Filippis L, Caliri A, Bagnato G. Successful treatment of necrotizing vasculitic lesions after infusion of iloprost in a patient with cryoglobulinemia and chronic HCV infection. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2005;23(6):912-913.
 61. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noël L-H, Guillevin L, Mouthon L. Crise rénale sclérodermique. *Presse Médicale.* 2006;35(12):1966-74.
 62. Metz D, N'Guyen P, Chapoutot L, Graciet J, Taupin JM, Grentzinger A, et al. [Massive pulmonary embolism disclosing thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin. Therapeutic success of prostacyclin]. *Ann Cardiol Angéiologie.* déc 1991;40(10):619-621.

63. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Matsouka P, Astras GM, Kantidakis GH, et al. Preoperative detection and management of immune heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing heart surgery with iloprost. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2004;127(2):548-554.
64. Montani D, Sitbon O, Jaïs X, Cabrol S, Simonneau G, Humbert M. [Treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 5 nov 2005;34(19 Pt 2):1445-1455.
65. Attention aux spasmes et thromboses sous iloprost ! [Internet]. [cité 15 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/data/moduleprogramme/pagesite/resume/3284.asp>
66. Samson M, Falvo N, Audia S, Leguy V, Berthier S, Bonnote B, et al. Attention aux spasmes et thromboses sous Iloprost. *Rev Médecine Interne.* déc 2008;29:S397-S398.
67. Perrier E, Quiniou G, Godreuil C, Geffroy S, Naoum E, Carlioz R. [Vasoplegic shock and myocardial infarction during administration of iloprost]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 23 avr 2005;34(8):585-586.
68. Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, Manfredi A, Rossi R, Modena MG, et al. Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2008;26(2):333-336.
69. André M, Delèvaux I, Cabane J, Piette J-C, Aumaître O. Infarctus du myocarde sous Iloprost dans la sclérodémie. *Rev Med Interne.* juin 2000;21.
70. Bettoni L, Geri A, Airò P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. *Clin Rheumatol.* juin 2002;21(3):244-250.
71. Thomas GP, Kadam S, Mohammed M, Andrews BTE. Compartment syndrome as a rare complication of iloprost infusion for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg.* mai 2011;25(4):555.e11-12.
72. Roome C, Thompson J. Pre-emptive metoclopramide and ondansetron for nausea and vomiting associated with iloprost infusions. *Pharm World Sci PWS.* juin 2001;23(3):122.
73. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD000986.
74. Torley HI, Madhok R, Capell HA, Brouwer RM, Maddison PJ, Black CM, et al. A double blind, randomised, multicentre comparison of two doses of intravenous iloprost in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* nov 1991;50(11):800-804.
75. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol.* sept 2008;35(9):1830-1837.
76. Beischer W, Dembski JC, Gruss JD, Hofgärtner F, Horsch A, Horsch S, et al. Low-dose iloprost infusions compared to the standard dose in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV. DAWID Study Group. *VASA Z Für Gefässkrankheiten.* févr 1998;27(1):15-19.

77. Arreghini M, Prudente P, Maglione W, Arnoldi C, Tosi S, Marchesoni A. [Tolerability, safety and efficacy of Iloprost infusion without peristaltic pump in systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2001;53(2):140-144.
78. Staben P, Albring M. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage III and IV with intravenous iloprost: an open study in 900 patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. mai 1996;54(5):327-333.
79. Casigliani Rabl S, Della Rossa A, Pepe P, D'Ascanio A, Mosca M, Di Vita A, et al. Long-term cyclic intravenous iloprost in systemic sclerosis: clinical experience from a single center. *Reumatismo*. 2012;64(3):158-165.
80. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(1):61-68.
81. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of radio-labeled iloprost in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32(6):597-605.
82. Zachariae H, Halkier-Sørensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic digital ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*. mai 1996;76(3):236-238.
83. Schellong S, Altmann E, von Bilderling P, Rudofsky G, Waldhausen P, Rogatti W. Microcirculation and tolerability following i.v. infusion of PGE1 and iloprost: a randomized cross-over study in patients with critical limb ischemia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. juin 2004;70(6):503-509.
84. De Donato G, Gussoni G, de Donato G, Andreozzi GM, Bonizzoni E, Mazzone A, et al. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the italian society for vascular and endovascular surgery. *Ann Surg*. août 2006;244(2):185-193.
85. Creager MA, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc Med Lond Engl*. févr 2008;13(1):5-13.