

FACULTE DE PHARMACIE



U.S.T.T-B

Année universitaire 2019-2020



N° ...

**Intérêt des marqueurs de l'inflammation dans
l'athérosclérose périphérique des membres
inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.**

★★★ **THESE** ★★★

Présentée et soutenue publiquement, Mardi le 04 Août 2020

Devant la Faculté de Pharmacie Par :

M. Abdoulaye SISSOKO

*Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat).*

JURY

Présidente du jury : Pr Rokia SANOGO

Professeur titulaire de pharmacognosie

Directeur de thèse : Pr Seydou TOGO

Professeur de chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Co-directeur de thèse : Dr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME

Médecin Biologiste, Maître-assistant en biochimie

Membres :

Dr Djibril Mamadou COULIBALY

Pharmacien Biologiste, Maître-assistant en biochimie

Dr Allaye OMBOTIMBE

Chirurgien généraliste

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

MINISTRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



FACULTE DE PHARMACIE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.



PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Mahamadou	CISSE	Biologie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation.
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique



Bamako, le 3 juin 2020

**P/Le Doyen/PO
Le Secrétaire Principal**

Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Allah“ Soubhanal ahou wa ta alla”

Le Tout Puissant, le Très Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent, le Pourvoyeur éternel de grâces de m'avoir donné la vie, la santé et la capacité intellectuelle qui m'ont permis d'arriver jusqu'à ce niveau aujourd'hui et mener à bien cette thèse car « Ô Allah, n'est facile que ce que Tu rends facile et si Tu veux, Tu rends ce qui est dure facile ».

J'implore cette continuité à rendre mes défis faciles.

Au prophète Mohamed (Paix et Bénédiction sur lui)

Le guide parfait, le bienfaiteur sans limite, celui qui ne cesse d'éclairer les âmes assombris à travers ses œuvres. Recevez notre respect et notre gratitude pour tout ce que tu as fait pour le bien de l'humanité.

Béni soit-il !!!

A la mémoire de mes grands-parents

Que la terre vous soit légère et que Dieu vous accorde son paradis.

« Toute âme goûtera la mort (S29, V57) »

A mon père : Mamadou SISSOKO

L'homme au grand cœur, modeste, vertueux, généreux, jovial et admirable, à toi ma reconnaissance, mon attachement. Je ne peux dire combien de fois suis-je satisfait de toi, tu resteras pour nous le modèle de courage, de patience et de sagesse.

Que le tout puissant t'accorde longue vie et meilleure santé.

A ma mère : Minata CAMARA

Femme exemplaire, respectueuse, battante qui n'a jamais abandonné, ni failli devant une difficulté ou un problème dans son foyer et dans la société et a toujours répondu aux cris de ses enfants. Maman, mettre un enfant au monde demande aussi une certaine responsabilité à savoir son éducation, son bien-être entre autres dont tu as su bien donner à tes enfants. Mère, le fruit de l'arbre que tu as planté et entretenu est maintenant mûre. Cet arbre ne t'a jamais



oublié et ne t'oubliera jamais pour tout ce que tu as fait pour lui. Maman, je n'ai pas trouvé sincèrement le mot qui soit plus suffisant pour te remercier. Mais à travers ce travail, reçois l'expression de ma reconnaissance.

A Mes frères

Sidi, Boubou, Moussa... Soyez en sûr, je vous porte dans mon cœur à chaque seconde de ma vie malgré que je sois dur parfois mais comprenez-moi. Je vous rends hommage à travers ce travail pour vous témoigner tous ce que j'ai comme affection à votre égard. J'espère être à la hauteur de vos attentes.

A Mes oncles et tantes :

Vos soutiens et vos encouragements, vos conseils, vos rigueurs, m'ont permis de franchir les obstacles et de pouvoir surmonter les échelons. La réalisation de ce travail allait être impossible sans vous. A travers ce modeste travail, je prie le bon Dieu que le lien familial continu à être serré davantage.

Un grand merci à l'homme au cœur en or, **Honorable Bakary DIARRA**, que DIEU vous honore.

Mention spéciale à mes oncles **Lassana CAMARA** et **Moussa CAMARA**, les mots me manquent pour vous remercier.

Que Dieu vous paye de vos efforts !!!

A Toute la grande famille : SISSOKO, CAMARA, DIARRA

Que tous trouvent ici l'expression de ma très haute reconnaissance.

À mes Aînés

Dr KONE Adama, Dr DRAME Salia, Dr COULIBALY Ousmane Nouhoun, Dr MOUNKORO Jérôme, BAMBA Oussamatou...

Que vos accompagnements et vos générosités vous honorent.

A mes camarades et promotionnaires

SAMAKE Nouhoum, BAH Karim, TRAORE Moussa, Lassina TRAORE, Mariam CH COULIBALY, Fanta KONE, Houraye Coumba DEM....

Merci pour vos soutiens inconditionnés, que DIEU vous en récompense.

Au personnel de Laboratoire de l'hôpital du Mali

Nos Maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à notre éducation et formation de pharmacien.

A tous mes amis

Aly NIANG, Klezanga Aboubacar DAO, SANOGO Seydou Zié, Yaya TRAORE, CAMARA Abdoulaye, BASSOUM Amadou, KEITA Alou...

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

A la 11ème promotion du numerus clausus, **PROMOTION Feu Pr Moussa HARAMA,**

A tous les étudiants de la **FMOS** et de la **FAPH,**

Aux différentes entités syndicales et différentes associations : RENAISSANCE, BATTISEURS, EXPERIENCE, RASERE, ALLURE, CESKA, ADERS....

Merci pour tous ces moments formidables passés ensemble, que DIEU fasse de nous des bons pharmaciens et médecins pour la nation.

Je remercie enfin tous ceux qui n'ont pas leurs noms cités ici et qui de près ou de loin, de façon passive ou active ont contribué à la réalisation de la présente thèse.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY

Professeur Rokia SANOGO

- **Docteure en Pharmacie PhD en Pharmacognosie**
- **Professeur Titulaire du CAMES**
- **Enseignante chercheuse de Pharmacognosie, Phytothérapie et Médecine Traditionnelle
Coordinatrice de formation doctorale de l'Ecole Doctorale de l'USTTB**
- **Enseignement de la Médecine Traditionnelle en Médecine et Pharmacie des Universités
de Ouagadougou Joseph Ki ZERBO (Burkina Faso), Abdou Moumouni de Niamey
(Niger), Felix Houphouët BOIGNY.**
- **Chef de DER des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de Pharmacie**
- **Chef de Département Médecine Traditionnelle de l'INRSP ;**
- **Experte de l'Organisation Ouest Africaine de Santé (OOAS), espace CEDEAO depuis
2009 ;**
- **Présidente du comité scientifique interne et membre du comité scientifique et technique
de l'INRSP de 2013 à 2019 ;**
- **Lauréate du tableau d'honneur de l'Ordre National des Pharmaciens (CNOP) du Mali et
lauréate du Caducée de la Recherche du SYNAPPO en 2009 et Membre de la
commission scientifique de l'ordre des Pharmaciens du Mali ;**
- **Membre du comité technique spécialisé de Médecine et Pharmacie du CAMES pour
l'évaluation des dossiers des enseignants chercheurs du CAMES depuis 2015 ;**
- **Lauréate du Prix Scientifique Kwame Nkrumah de l'Union Africaine pour les femmes
scientifiques, édition 2016 ;**
- **Tableau d'honneur au 08 mars 2017 et SADIO 2017 pour la Science par le Ministère de
la promotion de la femme et partenaires ;**
- **Membre du Comité de Pilotage du Réseau Francophone en Conseil Scientifique, 2017 ;**
- **Membre titulaire de l'Académie des Sciences du Mali, avril 2018 ;**



- **Membre du jury du concours d'agrégation du CAMES pour la Pharmacie en 2018 ;**
- **Experte du programme régional d'Afrique subsaharienne Oréal-UNESCO Pour les Femmes et la Science en 2019 ;**
- **Lauréate du Prix Next Einstein Forum (NEF) pour la meilleure femme en recherche en Pharmacie, Médecine et santé, édition 2019.**
- **Coordinatrice du PTR Pharmacopée et Médecine Traditionnelle Africaine du CAMES, 2019**
- **Membre de la commission scientifique d'évaluation des projets soumis dans le cadre de la lutte contre la maladie à coronavirus (COVID-19), 21 mai 2020, Ministère en charge de recherche ;**
- **Membre du comité régional d'experts de l'OMS sur la médecine traditionnelle dans la riposte contre la covid-19, juillet 2020.**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Nous avons admiré vos immenses qualités scientifiques, humaines et pédagogiques. Nous avons apprécié votre rigueur et votre dévouement pour la science. Vos qualités exceptionnelles de formatrice, jointes à votre modestie font de vous une référence. Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre profond respect. Puisse Allah le tout puissant vous bénir.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Seydou TOGO

- **Professeur de chirurgie thoracique et cardiovasculaire ;**
- **Maitre de conférences en chirurgie thoracique et cardiovasculaire à la FMOS ;**
- **Membre fondateur de la société de chirurgie thoracique et cardiovasculaire du Mali ;**
- **Membre de la société de chirurgie du Mali ;**
- **Praticien à l'hôpital du Mali.**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre gentillesse et votre rigueur scientifique méritent toute admiration. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. Que DIEU le Tout Puissant vous accorde longue vie.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME

- **Chef de service du laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologie de l'hôpital du Mali ;**
- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la FMPOS ;**
- **Médecin chercheur Biologiste ;**
- **Enseignant.**

Cher Maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de codiriger ce travail. Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre compétence, votre sens de l'humour tout en restant sérieux, votre gentillesse et votre amour pour la science nous ont énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Djibril Mamadou Coulibaly

- **Maitre-assistant en biochimie clinique à la Faculté de Pharmacie**
- **Pharmacien Biologiste**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître,

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury. Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration. Nous vous remercions pour vos encouragements et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond estime et respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

Docteur Allaye OMBOTIMBE

- **Chirurgien généraliste**
- **Praticien à l'hôpital du Mali**
- **Ancien interne des hôpitaux**
- **Diplômé de la formation médicale spécialisée approfondie en chirurgie cardiovasculaire de Paris.**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité. Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer, cher Maître, notre respect et notre grande estime.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE	I
DEDICACES ET REMERCIEMENTS	VII
HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES	XVIII
TABLE DES FIGURES	XIX
LISTE DES TABLEAUX	XX
INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
1. GENERALITES	4
1.1. Définitions	4
1.2. Epidémiologie	5
1.3. Rappels anatomiques	6
1.4. Description anatomo-pathologique	9
1.5. Physiopathologie	13
1.6. Ethio-pathogénie	20
1.7. Facteurs potentialisateurs de l'athérogénèse et facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'AOMI	22
1.8. Diagnostic	25
1.9. Marqueurs de l'inflammation	26
2. MÉTHODOLOGIE	42
2.1. Cadre de l'étude	42
2.2. Type de l'étude	46
2.3. Période de l'étude	46
2.4. Population de l'étude	46
2.5. Techniques et outils de collecte des données	46
2.6. Variables étudiées	47
2.7. Techniques procédurales du laboratoire	48
2.8. Analyse des résultats	57
2.9. Considérations Ethique et Administrative :	57
3. RESULTATS	58
3.1. Etude descriptive de la population	58
3.2. Etude analytique	66

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	75
4.1. Aspects Méthodologiques :	75
4.2. Les limites de notre travail :	76
4.3. Caractéristiques de la population d'étude :	77
5. CONCLUSION	85
6. RECOMMANDATIONS	86
RESUME DE LA THESE	87
SUMMARY OF THE THESIS	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXES	101
Annexe 1 : Fiche d'enquête	101
Annexe 2 : Catalogue du kit de réactif du ABX Pentra CRP	105
Annexe 3 : Les équipements utilisés	108
FICHE SIGNALÉTIQUE	110
DATA SHEET	111

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

AHA	: American Heart Association
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ApoB100	: apoprotéine B100
ApoE	: apoprotéine E
CD40	: Clusters de différenciation 40
CE	: Cellule Endothéliale
CML	: Cellules musculaires lisses
CRP	: Protéine C-Réactive
CRPus	: Protéine C-réactive ultrasensible
EDTA	: Ethylène diamine tétra acétique
EROs	: Espèces Réactives de l'Oxygène
HDL	: Lipoprotéines de haute densité (<i>High densitylipoprotein</i>)
HTA	: Hypertension artérielle
ICAM-1	: Molécule d'adhésion intercellulaire (<i>Inter Cellular AdhesionMolecule</i>)
IFN	: Interférons
IL-1	: Interleukine 1
IL-8	: Interleukine-8
IPS	: Index de pression systolique
LDL	: Lipoprotéines de basse densité (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
LDLox	: LDL oxydées
Lpa	: Lipoprotéine a
MCP-1	: Protéine chimioattractante des monocytes1 (<i>Monocyte Chemoattractant Protein1</i>)
M-CSF	: Facteur stimulant des colonies de macrophage (<i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>)
MEC	: Matrice extracellulaire
mmHg	: Millimètre de mercure
mmLDL	: LDL modifiée de façon minimale
MMP	: Métalloprotéase matricielle
NO	: Oxyde nitrique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
oxLDL	: LDL complètement oxydée
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAS	: Pression artérielle systolique
PDGF	: Facteur de croissance dérivé des plaques (<i>Platelet Derived Growth Factor</i>)
SREBP	: Protéines de liaison aux éléments régulateurs du stérol (<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>)
TCPO2	: Pression trans cutanée en oxygène 2
TGFb	: Facteur de croissance transformant bêta (<i>Transforming Growth Factor beta</i>)
TNF α	: Facteur de nécrose tumorale alpha (<i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
VCAM-1	: Molécule d'adhésion aux cellules vasculaires 1 (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>)
VLA	: Antigène d'activation très tardive (Very late activation antigen)
VLDL	: Lipoprotéines de très faible densité (Very Low Density Lipoprotein)
VS	: Vitesse de Sédimentation

TABLE DES FIGURES

Figure 1: structure d'une artère normale [25]	7
Figure 2: Réseau artériel des membres inférieurs[26]	8
Figure 3: Processus de formation de la plaque d'athérome [31]	19
Figure 4: Facteur de risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs [72]	24
Figure 5: Structure et morphologie de la Protéine C-Réactive [89]	28
Figure 6: Rôle de la protéine C-réactive (CRP) dans l'athérosclérose [97]	30
Figure 7: Structure du fibrinogène humain[105]	31
Figure 8: La structure dimérique du fibrinogène lui permettant une implication particulière dans ses principales fonctions [111]	32
Figure 9: Fibrinogène, inflammation et implication dans le mécanisme d'athéromatose [111]	34
Figure 10 : VS élevée inexplicée : arbre décisionnel[119]	37
Figure 11: Principe du spectrophotomètre de l'ABX PENTRA C400	54
Figure 12: Répartition des patients selon le sexe	58
Figure 13: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge	58
Figure 14: Répartition des patients selon leurs modes d'admission	59
Figure 15: L'automate de biochimie ABXPENTRA C400 (pour le dosage de la CRP, la glycémie et le bilan lipidique), (source : internet).	108
Figure 16: Le semi-automate d'hémostase (coagulation) BIOLAB SOLEA v4 pour le dosage du fibrinogène, (source : laboratoire de l'hôpital du Mali).	108
Figure 17: Technique de dosage de la vitesse de sédimentation (SEDIMAT™ 15 PLUS), (source : internet).	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification des lésions d'athérosclérose d'après Stary[27]	12
Tableau II: Classification de Leriche et Fontaine versus classification de Rutherford [3].	21
Tableau III: Interprétation clinique de la mesure de l'IPS[72]	25
Tableau IV: Marqueurs de risque cardiovasculaire [77]	26
Tableau V: Valeurs normales (1re heure) de la VS selon l'âge et le sexe	36
Tableau VI: Comparaison entre les deux marqueurs biologiques de l'inflammation.	36
Tableau VII: Paramètres mesurés et principes des méthodes utilisées.	48
Tableau VIII: Réactifs utilisés pour le dosage du taux de fibrinogène	50
Tableau IX: Répartition des patients en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)	59
Tableau X: Répartition des patients en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire	60
Tableau XI: Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution du diabète	60
Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'HTA	61
Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes cliniques de l'AOMI	61
Tableau XIV: Répartition selon les germes isolés au niveau de la plaie du pied	62
Tableau XV: Répartition de patients en fonction de l'Index de Pression Systolique (IPS)	62
Tableau XVI: Répartition selon le résultat de l'échographie doppler des membres inferieurs	63
Tableau XVII: Répartition selon le résultat de l'angioscanner des membres inferieurs	63
Tableau XVIII: Répartition des patients en fonction des stades de l'AOMI selon Leriche et Fontaine.	64
Tableau XIX: Répartition des patients en fonction des valeurs de la CRP	64
Tableau XX: Répartition des patients en fonction du taux de fibrinogène (Fib)	65
Tableau XXI: Répartition des patients en fonction des valeurs de la vitesse de sédimentation (VS)	65
Tableau XXII: Répartition de la CRP moyenne en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).	66
Tableau XXIII: Répartition de la CRP moyenne en fonction de la tranche d'âge	66
Tableau XXIV: Répartition de la CRP moyenne en fonction du sexe	67
Tableau XXV: Répartition de la CRP moyenne en fonction de la durée d'évolution du diabète	67
Tableau XXVI: Répartition de la moyenne de la CRP en fonction de la durée d'évolution de l'HTA	68
Tableau XXVII: Répartition de la CRP moyenne en fonction du stade de l'AOMI	68
Tableau XXVIII: Répartition du taux de fibrinogène moyen en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).	69
Tableau XXIX: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la tranche d'âge.	69

Tableau XXX: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction du sexe.....	70
Tableau XXXI: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la durée d'évolution du diabète.....	70
Tableau XXXII: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la durée d'évolution de l'HTA	71
Tableau XXXIII: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction du stade de l'AOMI	71
Tableau XXXIV: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).....	72
Tableau XXXV: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la tranche d'âge	72
Tableau XXXVI: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction du sexe.....	73
Tableau XXXVII: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la durée d'évolution du diabète.....	73
Tableau XXXVIII: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la durée d'évolution d'HTA.....	74
Tableau XXXIX: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction du stade de l'AOMI	74

INTRODUCTION

L'athérosclérose est la principale étiologie des maladies cardiovasculaires définie selon L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1958 comme étant « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média »[1]. L'athérosclérose est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés[2]. Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité. L'expression de ses manifestations cliniques est variable. Historiquement Leriche et Fontaine ont proposé une classification en quatre stades cliniques. Celle-ci va de l'absence de symptôme clinique (stade I), à l'existence d'une claudication intermittente (stade II), à la présence de douleurs de décubitus (stade III) et à la constatation de troubles trophiques (stade IV) [3].

On estime à plus de 200 millions le nombre d'individus touchés par l'AOMI dans le monde. Cette prévalence aurait augmenté d'environ 25 % entre 2000 et 2010, et notamment dans les pays à revenu faible/intermédiaire[4]. Ainsi, la prévalence de l'AOMI est plus vraisemblablement comprise entre 3,5 et 12,1%, jusqu'à 19,1% dans certaines études en Europe.[5–7] ; 14,8% en Afrique [8]. Les études mené au Mali sont basées très souvent sur des artériopathies diabétiques des membres inférieurs avec des fréquences variables : 28,9% pour Azébazé Alain Patrick [9] et 73,21% pour NGUELE Bernadette Oliva [10] dans le service de médecine de l'hôpital du Mali.

Une augmentation du taux d'amputation est observée dans la majorité des cas, qui peut être dû non seulement au dépistage tardif de la maladie, au manque de suivi des malades mais aussi à l'insuffisance du plateau technique [11].

Il est admis que l'athérosclérose est associée à une hyperlipidémie qui peut provoquer un dépôt lipidique au niveau des artères suivi de leurs oxydations[12]. Elle est également une forme spécifique de processus inflammatoire chronique [13]. Par ailleurs les recherches les plus récentes montrent que l'inflammation joue un rôle très important à chacune des étapes de la formation de la plaque d'athérome : de la dysfonction endothéliale jusqu'à la rupture de la plaque[14,15] ; montrant que les variations de certains marqueurs de l'inflammation

circulants (protéine C-réactive, fibrinogène) et apparent (Vitesse de Sédimentation) ont été très souvent associés au différents stades d'évolution de l'AOMI.[16,17]

L'American Heart Association (AHA) recommande de réaliser deux dosages de la CRP espacés d'au moins deux semaines dont la moyenne des valeurs sera utilisée pour estimer le risque vasculaire. Alors une CRP < 1mg/L entraîne pas de risque cardiovasculaire, alors qu'une CRP comprise entre 1mg/L < CRP < 3mg/L entraîne un risque modéré et risque s'élève au-delà de 3mg/L. Une modification de la VS dépend de la variation de la synthèse de fibrinogène de façon proportionnelle ; à des valeurs de VS (marqueur) > 20mm et de la fibrinogène (protéine) < 1,5 g/L et > 8 g/L ; on assiste à une augmentation du risque cardiovasculaire[18]. L'AOMI étant silencieuse à son début son dépistage peut être effectué à partir du dosage de ces marqueurs de l'inflammation.

Au Mali nous n'avons connaissance d'aucune étude sur les variations biologiques des marqueurs de l'inflammation par rapport à l'évolution de l'artériosclérose périphérique des membres inférieurs. Ce qui nous motive à initier ce travail afin de vérifier cette corrélation de la variation de certains marqueurs de l'inflammation par rapport aux stades d'évolution des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

OBJECTIFS

➤ Objectif général

Etudier les variations de certains marqueurs biologiques de l'inflammation dans l'évolution de l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

➤ Objectifs spécifiques

1. Identifier la prévalence de la maladie athéromateuse périphérique des membres inférieurs,
2. Déterminer les différents stades d'évolution des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs rencontrés,
3. Evaluer les variations des marqueurs de l'inflammation (la Protéine-C Réactive, la vitesse de sédimentation et le fibrinogène) selon les stades d'évolution de la pathologie athéromateuse.

1. GENERALITES

1.1.Définitions

1.1.1. Athérosclérose

L'athérosclérose est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé en 1958 comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media ». En fait, l'athérosclérose aboutit à la formation de plaques au niveau de la paroi des artères. Ces plaques sont composées de dépôts lipidiques riches en cholestérol (athérome) enveloppés par un tissu scléreux, fibreux (sclérose) [19].

1.1.2. La médiacalcose

Contrairement à l'athérosclérose la médiacalcose de Monckeberg correspondant à des dépôts calcaires au niveau de la média des artères de taille moyenne, particulièrement sur la limitante élastique interne, sans relation avec l'athérome.

1.1.3. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

La Haute Autorité de Santé (en France) a défini en 2006 l'Artériopathie Oblitérante des membres inférieurs (AOMI) comme un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs : qui entraîne une perte de la charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique, dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS)[20]

1.1.4. L'inflammation

La réaction inflammatoire est l'ensemble de mécanismes physiologiques de défense visant à circonscrire et à réparer des lésions tissulaires. Ces lésions peuvent être provoquées par différents pathogènes (bactéries, virus, parasites) des traumatismes physiques ou chimiques, les corps étrangers exogènes.

La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune. Elle est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger.

La réaction inflammatoire est, le plus souvent, une réponse adaptée strictement contrôlée par multiples systèmes régulateurs. Elle est généralement protectrice en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation de tissus lésés. Si la réaction inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlée, elle peut devenir agressive. Ainsi les syndromes inflammatoires sont fréquemment rencontrés en pratique courante et le médecin doit évaluer leurs importances et en faire le diagnostic étiologique car la réaction inflammatoire peut être associée à une grande variété de situations pathologiques (infections, maladies de systèmes, cancers, pathologies thrombotiques).

1.2.Epidémiologie

L'athérosclérose et les complications cardiovasculaires qui lui sont associées représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés[21]

Elles causent la mort de 17 millions de personnes par an (30% de la mortalité mondiale), 80% se produisent dans les pays à faible et moyen revenu [22]

A l'échelle mondiale, le nombre des décès par MCV sera estimé à 23,6 millions en 2030 du fait du vieillissement général de la population [23].

Particulièrement, la prévalence de l'AOMI est plus vraisemblablement comprise entre 3,5 et 12,1%, jusqu'à 19,1% dans certaines études en Europe.[5-7] ; 14,8% en Afrique[8].

Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. La prévalence de la maladie augmente avec l'âge, pour atteindre plus de 20% au-delà de 60 ans. La prévalence de la claudication artérielle des membres inférieurs est environ de 3 à 6 % chez les hommes de plus de 60 ans. L'évolution de l'AOMI est souvent bénigne, avec 50 % de stabilisation ou d'amélioration des symptômes. Environ 25 % nécessiteront des gestes de revascularisation (angioplastie ou chirurgie), 4 % auront des amputations importantes et une aggravation des symptômes est observée dans 15 % des cas. L'ischémie critique est finalement rare-moins de 1 %.[11]

1.3.Rappels anatomiques

1.3.1. La paroi artérielle saine[24]

La paroi artérielle est composée de trois tuniques concentriques morphologiquement distinctes. A partir de la lumière du vaisseau, on distingue l'intima, la media, puis l'adventice.

Chaque tunique a une fonction propre dépendante de sa composition cellulaire et moléculaire ainsi que de son organisation.

1.3.1.1 L'intima

Est une tunique fine dans la paroi artérielle saine, à peine visible en microscopie optique, et constituée successivement de l'endothélium, de la couche sous-endothéliale et de la limitante élastique interne. L'endothélium correspond à la surface luminale de la paroi, en contact direct avec le sang circulant. Il est formé d'une monocouche continue de la cellule endothéliale aplatie et jointive reposant sur une membrane basale. La couche sous-endothéliale de l'intima est formée de tissu conjonctif composé de fibres de collagène, de quelques fibres élastiques, de cellules musculaires lisses (CML) produisant les macromolécules de la matrice extracellulaire (MEC), et de nombreuses cellules du système immunitaire. La limitante élastique interne est composée d'une lame de fibres élastiques constituées d'élastine. Elle sépare l'intima de la media.

1.3.1.2 La media :

La tunique la plus épaisse dans la paroi artérielle saine. Sa composition détermine les propriétés mécaniques des artères. Elle est essentiellement composée de CML, empilées de façon concentrique en couches perpendiculaires au flux sanguin, formant des unités lamellaires. Chaque unité lamellaire est constituée de CML entourées d'une MEC composée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine), et de protéoglycannes de la substance fondamentale. Une lame d'élastine, la limitante élastique externe, sépare la media de l'adventice. Cette limitante n'est retrouvée qu'au niveau des vaisseaux de gros calibre.

1.3.1.3 L'adventice :

Elle est la tunique la plus externe de la paroi artérielle, partant de la lumière. Son épaisseur est extrêmement variable selon des territoires artériels. L'adventice est constitué d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagènes fibrillaires et en fibres élastiques, et contenant des

fibroblastes. Les éléments caractéristiques de l'adventice sont les nerfs et les micro-vaisseaux appelés *vasa vasorum*. Les vasa vasorum assurent, avec le sang circulant dans la lumière de l'artère, la nutrition de la paroi. Dans une artère saine, les vasa vasorum n'irriguent que l'adventice elle-même et la partie externe de la media. Quant aux fibres nerveuses vasomotrices de l'adventice, elles participent au contrôle du calibre vasculaire essentiellement dans les artères de petit calibre.

L'athérosclérose concerne essentiellement l'intima et la media de l'artère. Ce processus chronique et évolutif est initié par l'installation d'une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle de l'endothélium nommée dysfonction endothéliale.

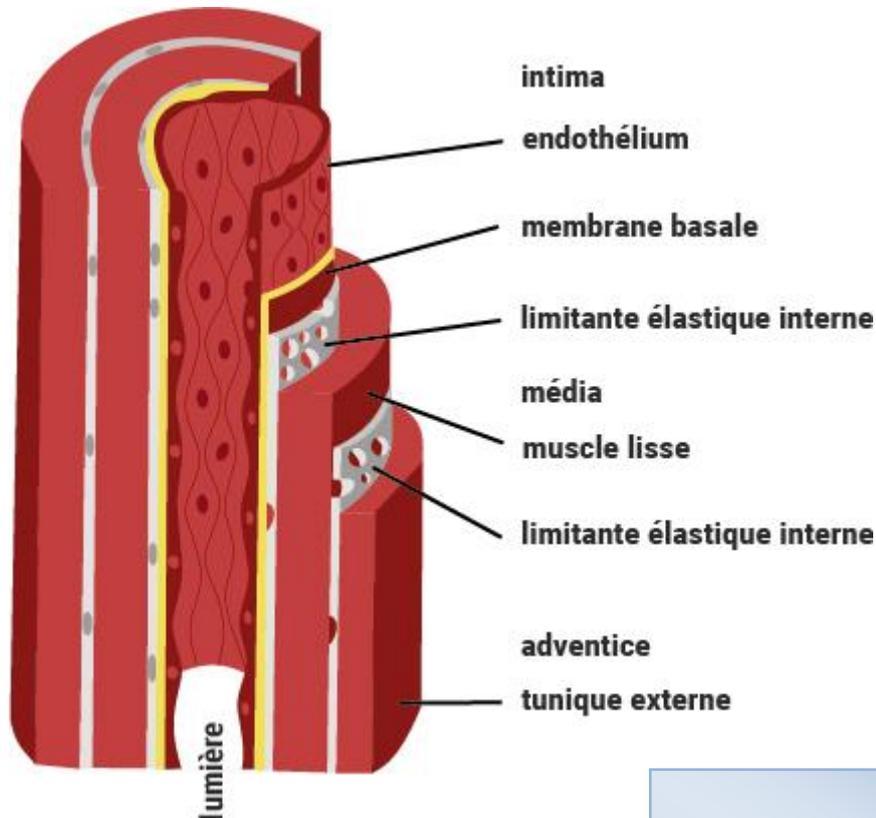
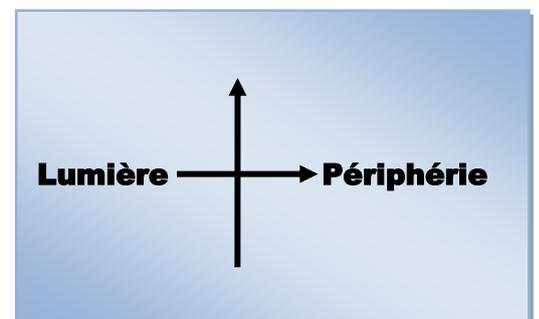


Figure 1: structure d'une artère normale [25]



1.3.2. Anatomie du réseau artériel des membres inférieurs

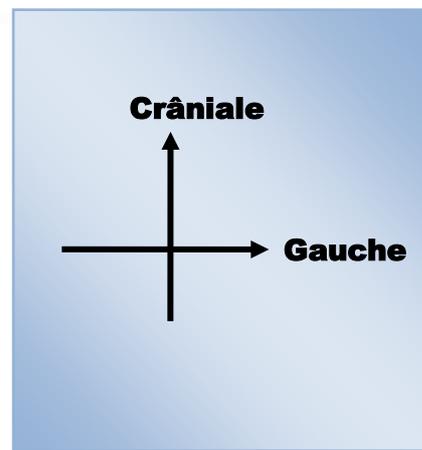
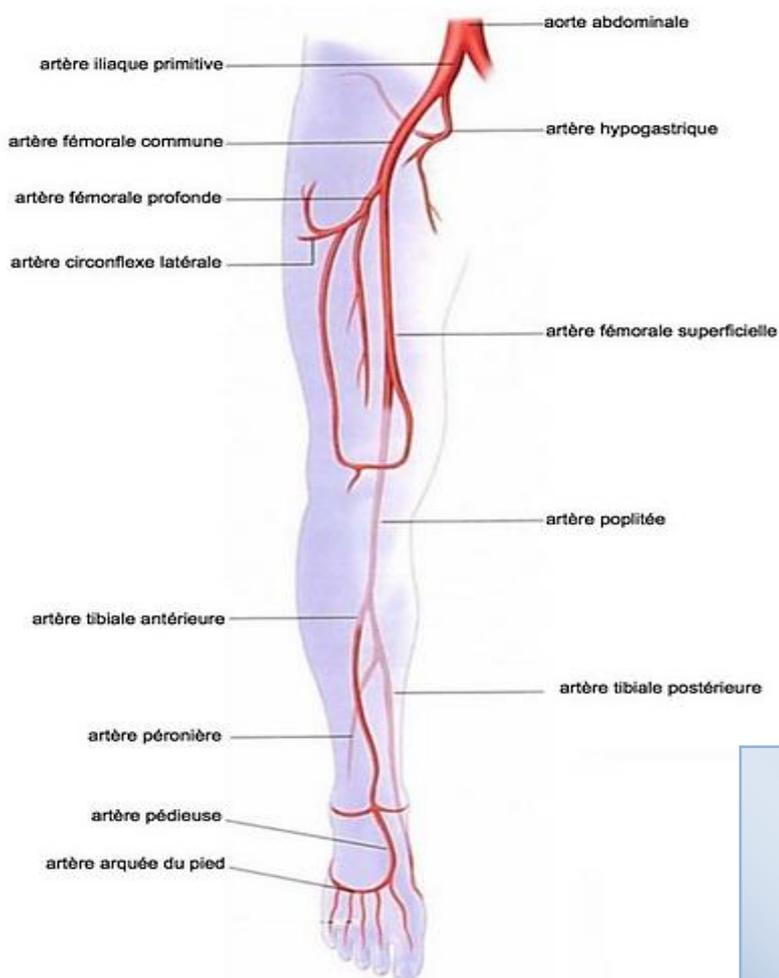


Figure 2: Réseau artériel des membres inférieurs[26]

1.4. Description anatomo-pathologique

Les processus clés de l'athérosclérose sont représentés par l'épaississement de l'intima et l'accumulation de lipides, entraînant trois stades évolutifs caractéristiques : strie lipidique, lésion fibrolipidique et lésion compliquée.

L'avancée des lésions est progressive et les étapes sont très imbriquées les unes avec les autres. Cependant, il a semblé important de définir des stades lésionnels afin de mesurer l'avancement des lésions. C'est pourquoi l'American Heart Association a défini six types lésionnels successifs fondés sur les travaux de STARY en 1995. Cette classification reprend la chronologie de formation de la lésion vasculaire initiale : l'accumulation de lipides dans l'espace sous-endothélial, l'infiltration lympho-monocytaire de la paroi, la formation des cellules spumeuses et du cœur lipidique, la constitution d'une chape fibreuse et sa calcification, et enfin les événements compliquant la plaque athéroscléreuse (rupture de la chape, hémorragies intra- et extra-plaque, etc.).

1.4.1. Lésions initiales [27]

Il est important de noter qu'au cours de ces trois premiers types de lésions, aucune manifestation clinique n'est associée.

❖ TYPE I : formation de cellules spumeuses

Ces lésions sont plus fréquemment trouvées chez le sujet jeune. Elle est caractérisée par la présence de quelques cellules spumeuses, isolées dans l'intima des artères de gros et moyen calibre. Ces cellules sont des macrophages transformés ayant accumulé dans leur cytoplasme des LDL oxydées. A ce stade-là, les lésions ne sont visibles qu'au microscope et détectables uniquement par immunohistochimie avec des anticorps anti-macrophages.

❖ TYPE II : accumulation de cellules spumeuses

Cette phase se déroule lors des dix premières années de la vie chez l'homme.

La lésion de type II correspond à l'accumulation de nombreuses cellules spumeuses sous endothéliales dans l'intima des artères. Des cellules musculaires lisses vont alors aussi accumuler des lipides dans leur cytoplasme. Ces cellules s'organisent en petits amas dans la couche sous endothéliale de l'intima et forment les stries lipidiques. Elles sont disposées parallèlement au flux sanguin.

❖ **TYPE III : pré-athérome**

Il s'agit d'une étape intermédiaire ; elle se différencie du précédent par l'apparition sous la couche cellulaire spumeuse de lipides extracellulaires, mais en quantité insuffisante pour former un centre lipidique. Ce stade débute en général un peu plus tardivement, c'est-à-dire entre dix et vingt ans chez l'homme.

1.4.2. Lésions tardives [27]

Les trois types suivant se déroulent en général plus tardivement dans la vie de l'homme, globalement à partir de quarante ans et peuvent être associés à des manifestations cliniques.

❖ **TYPE IV : Le centre lipidique**

Le type IV est caractérisé par une accumulation focale de lipides au niveau extracellulaire sous les cellules spumeuses de surface. Elle est essentiellement constituée par quelques macrophages et des cristaux de cholestérol formant un centre lipidique, ou centre athéromateux non entourée par un tissu fibrosé. Il s'agit de la première lésion qui peut être à l'origine d'un événement thrombotique.

❖ **TYPE V : fibro-athérome**

Il s'agit de la lésion caractéristique de l'athérosclérose : la plaque fibrolipidique. Elle est composée en son centre de cellules spumeuses, de lipides extracellulaires et de cellules géantes. Elle se différencie du type IV par la chape fibreuse qui l'entoure. Celle-ci est constituée de collagène de type I et III, de glycoprotéines et de glycosaminoglycanes, elle est riche d'une matrice extracellulaire et de cellules musculaires lisses. Elle forme une plage jaunâtre plus ou moins confluyente et saillante. Les plaques formées peuvent fédérer en cas d'athérosclérose sévère. L'endothélium artériel qui recouvre la lésion assure son intégrité donc responsable de l'absence de complication au niveau de la plaque. Les volumes relatifs du centre lipidique et de la chape fibreuse sont variables. Plus le centre est volumineux, plus la chape fibreuse est fine et plus la plaque sera vulnérable donc à risque. Ce type lésionnel peut être à l'origine d'une sténose importante de la lumière du vaisseau et l'intérêt clinique de celle-ci repose justement sur le degré de sténose.

On peut noter trois sous types de ce type V : celle décrite ci-dessus (Va), une lésion partiellement calcifiée (Vb) et une lésion sans centre lipidique (Vc).

❖ **TYPE VI : plaques d'athérosclérose compliquée**

Il résulte de la complication d'une plaque de type IV ou V. Le développement des plaques de type IV ou V en plaque VI est à la base de l'augmentation du taux de morbidité et la mortalité due à l'athérosclérose. L'évolution des plaques se produit par un phénomène hémorragique ou thrombotique intra plaque. Suite à cette complication, la cicatrisation de la lésion pourra être à l'origine d'une augmentation de la sténose par augmentation de volume. Une fois cicatrisée, la lésion redevient de type V et est alors plus stable. Les complications sont à l'origine de conséquence d'apparition brutale telle que l'infarctus du myocarde, l'angor instable ou la mort subite. Les plaques qui se compliquent ne sont pas forcément celles qui sont les plus sténosantes. Ainsi, il est difficile de les détecter par imagerie médicale.

Il existe trois types de complications qui sont à l'origine des trois sous-types au type VI :

- **Le sous-type VIa** correspond à une rupture de plaque caractérisée par une perte de substance à la surface de celle-ci à l'origine d'une ulcération. Elle peut être très superficielle comme très profonde, pouvant aller jusqu'à emporter une partie du centre lipidique.
- **Le sous-type VIb** implique la formation d'une hémorragie à l'intérieur de la plaque qui est à l'origine d'une augmentation rapide de la taille de la plaque. Cette collection liquidienne évolue par une détersion macrophagique et formation de matrice extracellulaire dans la collection. Ces phénomènes sont à l'origine d'une progression de la plaque.
- **Le sous-type VIc** correspond à la complication majeure de l'athérosclérose, la thrombose. Elle se produit lorsqu'une plaque a perdu son endothélium. Cette thrombose peut provoquer une occlusion de vaisseau de moyen calibre ou être juste murale, c'est-à-dire que de la lumière persiste à côté du thrombus. Le thrombus se caractérise histologiquement par son aspect stratifié et de couleur noirâtre. Il évolue vers un tissu conjonctif qui adhère à la paroi où il se trouve.

Tableau I: Classification des lésions d'athérosclérose d'après Stary[27]

Nomenclature et type histologique	Stades de progression	Principal mécanisme de croissance	Date de début	Corrélation clinique
Type I : Macrophages isolés spumeux		Par accumulation lipidique principalement	Dès 10 ans	Asymptomatique
Type II : Strie lipidique			Dès 30 ans	
Type III (intermédiaire) : Type II et accumulation de lipides extracellulaires				
Type IV (athéromateux) : Formation d'un centre lipidique sans fibrose		Augmentation du collagène et des cellules musculaires lisses Thrombose, hématome	Dès 40 ans	Asymptomatique ou symptomatique
Type V : fibro athérome, avec ou sans calcifications				
Type VI : athérosclérose compliquée				

1.5. Physiopathologie

1.5.1. La dysfonction endothéliale

La dysfonction endothéliale contribue à la phase d'initiation de l'athérosclérose, induite par des forces hémodynamiques anormales, des substances vasoactives, des médiateurs issus de cellules sanguines ou liés aux facteurs de risque cardiovasculaires classiques.

Lors de son passage, le flux sanguin applique des forces de frottement contre la paroi vasculaire. Ces forces de frottement imposées directement sur l'endothélium, modulent sa structure et ses fonctions par des mécanismes de mécano-transduction. Lorsque ces forces de frottement sont constantes, cela confère à l'endothélium un statut anti-inflammatoire, antioxydant et antithrombotique[28].

Certaines zones de l'arbre circulatoire telles que les bifurcations ou les courbures artérielles, imposent une contrainte physique à l'écoulement sanguin, rendant les forces de frottement faibles voire négatives. Cet événement perturbe l'homéostasie de l'endothélium vasculaire et est à l'origine de la dysfonction endothéliale [29]. Ceci explique le développement préférentiel des plaques d'athérome au niveau des bifurcations artérielles [30]. Ce dysfonctionnement en partie causé par une diminution de la biodisponibilité du NO, est aggravé par la présence des facteurs de risque : hypercholestérolémie, diabète, hypertension, tabagisme, ainsi que certains agents infectieux ou toxines[19].

Lorsque cette dysfonction endothéliale existe on observe :

- une vasoconstriction,
- une augmentation de la perméabilité endothéliale facilitant la pénétration des lipoprotéines athérogènes présentes en plus ou moins grande quantité,
- une expression d'intégrines ou de protéines d'adhésion telles que VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ou ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule) à la surface de l'endothélium, participant à la réaction inflammatoire en favorisant l'adhésion puis la pénétration dans l'espace sous-intimal de cellules inflammatoires comme les monocytes,
- une activation plaquettaire et une coagulation imparfaite favorisant les thromboses,
- l'induction d'un stress oxydatif qui altère de nombreuses fonctions de l'endothélium dont le tonus vasomoteur.

A la suite d'une dysfonction endothéliale, le processus inflammatoire implique les lipoprotéines et 4 types cellulaires (macrophages, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et lymphocytes) qui procèdent à la genèse de la plaque d'athérosclérose.

1.5.2. Pénétration et oxydation des LDL dans l'intima

La première étape de la formation de la plaque est l'accumulation de lipoprotéines de basse densité (LDL, LDL-cholestérol) dans l'intima. Trois lipoprotéines majeures sont le plus souvent observées dans les lésions et sont considérées comme athérogènes lorsqu'elles sont présentes en excès dans le plasma : LDL, β -VLDL et la lipoprotéine a (Lpa)[31].

La morphologie et la perméabilité des cellules endothéliales sont modulées par des forces de cisaillement qui lui sont appliquées[32]. Dans les zones artérielles où le flux laminaire est perturbé, la diminution des forces de cisaillement augmente la perméabilité de l'endothélium et facilite l'infiltration des LDL dans l'espace sous-endothélial[33]. De plus, la diminution des forces de cisaillement entraîne une activation endothéliale des SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) qui vont réguler positivement l'expression des gènes codant pour le récepteur des LDL et la cholestérol synthase[34]. Dans un contexte d'hyperlipidémie, ceci contribue à une augmentation de la captation et de la synthèse des LDL par les cellules endothéliales à l'origine d'une accumulation sous-endothéliale de LDL. Le passage des LDL à travers l'endothélium est facilité par une concentration circulante élevée et par la petite taille des LDL : plus elles sont petites, plus elles sont athérogènes [35].

Une fois l'endothélium traversé, ces LDL se retrouvent dans l'espace sous-endothélial où elles restent piégées en raison d'interactions qui s'établissent entre des constituants de l'apoprotéine B100 (apoB100) et les protéoglycanes de la matrice [36]. La survenue préalable d'une dysfonction endothéliale conduit à une production d'espèces réactives de l'oxygène [37], qui vont attaquer la partie lipidique et protéique des LDL emprisonnées dans l'intima. Ce processus aboutit à l'oxydation des LDL et à la formation de produits dérivés (lipoprotéines) qui induisent l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sur le site de la lésion [38].

1.5.3. Recrutement des leucocytes

L'invasion de la paroi artérielle par les leucocytes est un des événements précoces de l'athérogénèse. L'adhérence des monocytes et des lymphocytes T à l'endothélium implique leur liaison à des molécules de structure exprimées à la surface des cellules endothéliales. Les molécules d'adhésion spécifiques (sélectines, intégrines, superfamille des immunoglobulines) contribuent aux processus de ralentissement, de « roulement » et d'extravasation des leucocytes. L'attachement et le « roulement » des monocytes à la surface des cellules endothéliales sont médiés par les sélectines (L-, P- et E- sélectines). L'interaction entre, d'une part les intégrines ($\beta 1$ et $\beta 2$ intégrines) et le ligand VLA-4 exprimées à la surface des leucocytes, et d'autre part, les molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines ICAM-1 et VCAM-1, exprimées à la surface des cellules endothéliales, permet de renforcer l'attachement des leucocytes sur l'endothélium et leur extravasation dans la paroi artérielle [39].

Les sélectines et les intégrines sont fortement exprimées par l'endothélium activé à proximité des lésions athéroscléreuses[40]. De plus, la présence de VCAM-1 et d'ICAM-1 est associée avec une augmentation de l'accumulation intinale de leucocytes [41]. L'expression de ces molécules d'adhésion peut être induite par les LDL oxydées [42], par les cytokines pro-inflammatoires secondairement synthétisées par les cellules de la plaque (Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interleukine 1 (IL-1)), et également sous l'influence de la perturbation du flux sanguin [29].

Le monocyte adhère et pénètre dans l'intima à travers les jonctions inter-endothéliales sous l'effet de facteurs chimiotactiques, dont le MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) et l'IL-8 (interleukine-8) qui sont retrouvés dans la plaque d'athérosclérose humaine abondamment exprimés par les macrophages et les cellules musculaires lisses [43].

Les monocytes/macrophages dans la plaque ont la capacité de se multiplier. Le Macrophages Colony Stimulating Factor (M-CSF), facteur hématopoïétique de différenciation et de prolifération des monocytes, est produit localement par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la plaque d'athérosclérose humaine, puis par le macrophage lui-même. La multiplication et la différenciation des monocytes en macrophages dans la plaque est d'une importance capitale dans le processus d'athérogénèse, comme en témoigne l'absence quasi-totale de lésions athéroscléreuses chez les souris Knock Down pour

l'apoprotéine E (KO apoE) et déficientes en M-CSF [44]. Les monocytes qui pénètrent dans la paroi artérielle se différencient en macrophages. Leur rôle d'épuration du cholestérol de l'intima est plutôt bénéfique mais par contre ils participent au processus de l'athérogénèse en activant les cellules endothéliales et en augmentant la perméabilité aux LDL par le biais de la production de cytokines pro-inflammatoires. De plus, en se chargeant en lipides, ils se transforment en cellules spumeuses dont la formation correspond à la première étape de l'athérogénèse.

1.5.4. Formation des cellules spumeuses

Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages internalisent des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire de récepteurs dits scavenger. A l'inverse du récepteur des LDL natives (récepteur apoB100/E), les récepteurs scavengers ne sont pas sous le contrôle inhibiteur du contenu intracellulaire en cholestérol [45], ce qui permet une captation de grandes quantités de LDL oxydées. Les macrophages se surchargent en cholestérol et se transforment en cellules spumeuses qui vont s'accumuler dans la paroi artérielle [46] pour former les stries graisseuses caractéristiques des lésions précoces de l'athérosclérose. La majorité des cellules spumeuses retrouvées dans les lésions athéroscléreuses proviennent des macrophages, mais les cellules musculaires lisses peuvent également se surcharger en lipides provenant de la captation des LDL modifiées (et/ou oxydées) par l'intermédiaire des récepteurs scavengers[47].

Dans les lésions précoces (stries lipidiques), les lipides sont essentiellement intracellulaires puisqu'ils sont stockés par les macrophages. Puis, dans les lésions avancées, lorsque la capacité épuratrice de ces cellules est dépassée, les lipides se regroupent au centre de la plaque pour former un amas appelé cœur lipidique composé de cholestérol et d'esters de cholestérol, mais également de débris cellulaires.

1.5.5. Migration et prolifération des cellules musculaires lisses (chape fibreuse) :

Sous l'influence de divers stimuli athérogènes, les cellules musculaires lisses vont migrer de la média vers l'intima où elles vont proliférer. On observe un changement de phénotype des cellules musculaires lisses qui passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire [48]. Les cellules musculaires lisses retrouvées dans la média expriment majoritairement des molécules impliquées dans les fonctions contractiles comme la chaîne légère de la myosine, ou de l' α -actine. A l'inverse, les cellules musculaires lisses retrouvées dans l'intima expriment peu ces protéines contractiles, ont un indice prolifératif plus élevé et une plus grande capacité à synthétiser des molécules de la matrice extracellulaire, des protéases et des cytokines [49].

Ces événements se produisent en réponse à :

- la levée d'inhibition de prolifération des cellules endothéliales sur les cellules musculaires lisses [50]
- la sécrétion du CD40 ligand par les lymphocytes T qui participe à la migration des cellules musculaires lisses [51].
- la production d'EROs (Espèces Réactives de l'Oxygène) [52] et de cytokines (TNF- α) [53] par les cellules de la paroi vasculaire [54].
- aux LDL oxydées, qui à faible concentration stimulent la migration, la prolifération des cellules musculaires lisses en culture et la synthèse de collagène à la fois directement et indirectement par l'intermédiaire de l'expression de facteurs de croissance et de cytokines [51]
- la production de facteurs de croissance, dont le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et le TGF β (Transforming Growth Factor) libérés par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales [54,55].

La migration, la prolifération, et la synthèse de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses permettent la formation d'une chape fibreuse qui va recouvrir le cœur lipidique de la plaque[56]

1.5.6. Evolution de la plaque

La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire : c'est le processus d'adaptation des vaisseaux athéroscléreux, appelé remodelage vasculaire excentrique ou élargissement compensateur.

Lorsque la masse intimale excède 40 % de la surface totale de la paroi, le remodelage de la paroi n'est plus suffisant pour contenir la plaque. Son développement se fait alors au détriment de la lumière artérielle et conduit à une sténose progressive. La migration, la prolifération et la synthèse de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses participent à l'action sténosante des plaques.

Il est largement admis que l'évènement initial entraînant la formation d'un thrombus au niveau d'une plaque athéroscléreuse est la rupture (60% des cas) ou l'érosion (40% des cas) de la plaque, abolissant l'interface endothéliale et mettant en contact le matériel thrombogène contenu dans la plaque et le sang circulant [57]. Le thrombus formé peut, par son volume ou sa localisation, entraîner une occlusion partielle ou complète de la lumière artérielle, se morceler ou migrer dans un autre territoire artériel, ou être incorporé à la plaque par un processus de cicatrisation qui participe à la croissance de la plaque [58].

La stabilité de la plaque dépend de plusieurs facteurs :

- la présence d'un cœur lipidique important (plus de 40 % de son volume) diminue la résistance physique de la plaque.
- l'épaisseur et la composition de la chape fibreuse : plus la chape fibreuse est épaisse, plus la plaque est stable. Ainsi, sa richesse en cellules musculaires lisses qui synthétisent la matrice extracellulaire contribue à la formation d'une chape fibreuse épaisse et solide, augmentant la stabilité de la plaque [59]. Au contraire, sa richesse en cellules inflammatoires synthétisant des cytokines pro-inflammatoires contribue à un amincissement de la chape fibreuse. En effet les cytokines pro-inflammatoires stimulent l'activité des métalloprotéinases (MMP2, MMP9, MMP3) qui vont dégrader la matrice extracellulaire. De plus, l'IFN γ inhibe la production de collagène par les cellules musculaires lisses [60].
- Par ailleurs, l'apoptose des cellules vasculaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, macrophages) augmente la vulnérabilité et la thrombogénicité des plaques. L'apoptose des cellules endothéliales contribue à l'érosion de l'endothélium,

et est à l'origine de la formation de micro-thrombi en raison des propriétés pro-adhésives et pro-coagulantes des cellules endothéliales en apoptose [61].

- L'apoptose des cellules musculaires lisses fragilise la chape fibreuse en diminuant sa cellularité et la synthèse de matrice extracellulaire. De plus, la plaque d'athérome est riche en facteur tissulaire, dont l'activation est dépendante de la présence de microparticules libérées par les cellules en apoptose (principalement les macrophages) responsables de la thrombogénicité de la plaque [62].

La compréhension des mécanismes responsables d'une instabilité de la plaque pouvant aboutir à sa rupture ou son érosion, est donc primordiale dans la prévention des complications thrombogènes gravissimes de l'athérosclérose.

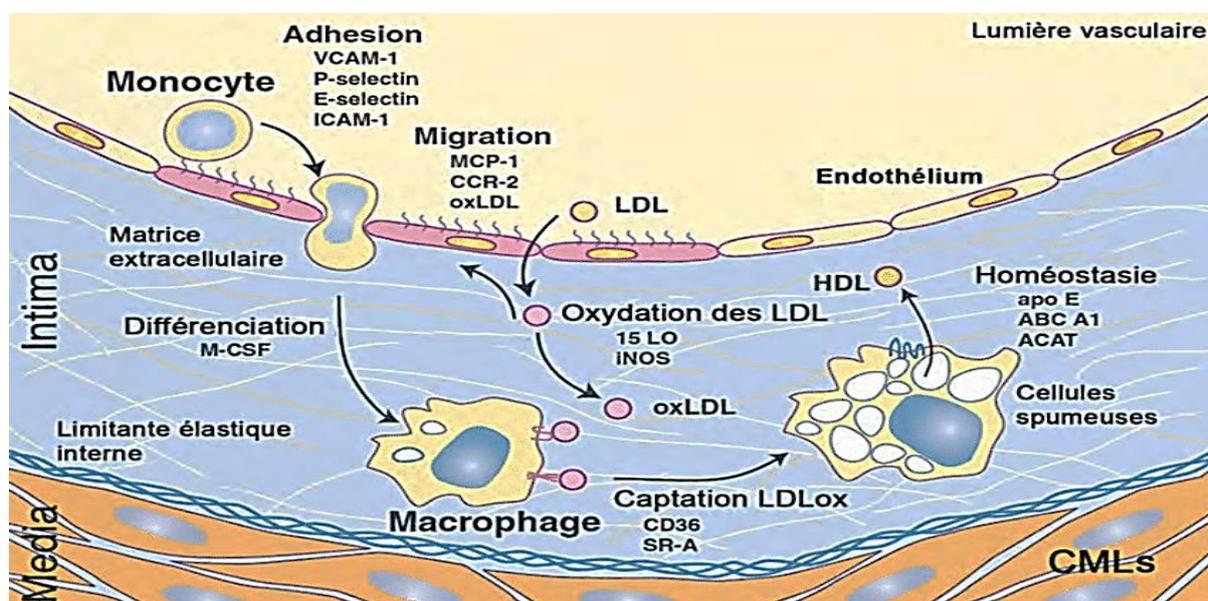


Figure 3: Processus de formation de la plaque d'athérome [31]

1.6.Ethio-pathogénie

1.6.1. Formes cliniques

1.6.1.1 L'artériopathie asymptomatique :

Elle repose sur l'abolition d'un pouls ou la présence d'un souffle systolique audible le long des trajets vasculaires, associée à un index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,9 ou supérieur ou égal à 1,3. On note qu'un pouls pédieux est absent chez 9% des sujets normaux contre 4% pour un pouls tibial postérieur. Les pouls tibiaux postérieur et pédieux ne sont tous les deux absents que chez 1% des sujets normaux.

Cependant, un pouls peut être perçu en distalité en présence d'une artériopathie avec collatéralités [20].

1.6.1.2 La claudication intermittente :

Elle traduit une ischémie artérielle à l'effort, c'est l'inadéquation entre les besoins en oxygène des muscles et les apports en oxygène par le réseau artériel. Le siège de la douleur est corrélé avec le siège de la lésion artérielle [20].

C'est une douleur à type de crampe qui survient toujours dans le même territoire musculaire, la douleur apparaît progressivement et augmente avec la poursuite de l'effort ; l'intensité oblige alors le patient à s'arrêter, la douleur cède à l'arrêt de l'effort [63].

Le périmètre de marche est défini par la distance obligeant le patient à s'arrêter entre le début de la marche et l'apparition de la douleur. Il existe différents types de claudications [63], le test de strandness permet d'éliminer les claudications non vasculaires. On quantifie la sévérité des lésions par la distance de gêne, la distance absolue de marche, et l'évaluation de la fenêtre ischémique[64].

1.6.1.3 Les douleurs de décubitus :

Elles sont localisées au niveau des orteils ou de l'avant-pied depuis plus de 15 jours, ne cèdent pas aux antalgiques de palier 1 ou 2 et sont soulagées par la déclivité [20].

1.6.1.4 Les troubles trophiques artériels :

Ils sont localisés au niveau des orteils. L'insuffisance artérielle peut être un facteur déclenchant ou un facteur aggravant du trouble trophique [20].

1.6.1.5 L'ischémie aiguë :

Elle se traduit par une interruption brutale de la perfusion du membre en aval de l'obstruction. Elle résulte d'une thrombose ou d'un embol provenant d'une plaque en amont [20].

1.6.2. Classifications cliniques

Différentes classifications ont été établies. Une classification datant de 1954 de Leriche et Fontaine qui comprend 4 stades et celle de Rutherford qui en comprend 6 (tableau I).

Tableau II: Classification de Leriche et Fontaine versus classification de Rutherford [3].

Leriche et fontaine		Rutherford		
Stade	Clinique	Grade	Catégorie	Clinique
I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
IIa	Claudication >200m	I	1	Claudication légère
IIb	Claudication <200m	I	2	Claudication modérée
		I	3	Claudication sévère
III	Douleur du décubitus	II	4	Douleur de décubitus
IV	Trouble trophique	III	5	Trouble trophique mineur
		IV	6	Trouble trophique majeur

Une nouvelle classification a été élaborée sur des critères cliniques et hémodynamiques. Cette classification différencie les formes chroniques et aiguës [20].

Dans les formes chroniques, on retrouve :

-Le stade d'ischémie d'effort qui correspond aux artériopathies sans traduction clinique au repos. Le patient a un IPS anormal et présente une claudication intermittente douloureuse d'effort.

-Le stade d'ischémie permanente chronique qui correspond aux AOMI avec douleurs de décubitus et/ou trouble trophique durant au moins 15 jours, associés à une pression digitale < 50mmhg ou une TCPO₂ < 30mmhg.

-Le stade d'ischémie critique chronique qui comprend soit les douleurs ischémiques de repos et/ou les troubles trophiques, associés à une pression systolique de cheville < 50mmhg ou une pression digitale < 30mmhg ou une TCPO₂ < 10mmhg [65].

Dans les formes aiguës d'AOMI, l'interruption brutale de la perfusion du membre inférieur met en jeu la vitalité de ce dernier [20].

1.7. Facteurs potentialisateurs de l'athérogénèse et facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'AOMI

L'athérosclérose est une pathologie multifactorielle qui résulte de la combinaison entre des facteurs de risque non-modifiables que sont l'âge, le sexe masculin et les antécédents familiaux, et des facteurs environnementaux modifiables tels qu'une alimentation riche en graisses et en sucres, la sédentarité et le tabagisme. De telles conditions de vie favorisent l'installation d'une hypertension artérielle, d'un diabète de type II, de dyslipidémies et de l'obésité, pathologies qui accélèrent la formation des plaques et leurs complications[19].

1.7.1. Tabagisme

Le tabagisme joue un rôle majeur dans l'athérogenèse. En induisant une diminution de la production du NO et une dysfonction endothéliale[66,67].

Le patient tabagique double son risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans[67].

Le risque de développer une AOMI chez un patient fumeur est 4 fois supérieur au risque des non-fumeurs. Ce risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées. Le nombre de paquet-année est en lien avec la sévérité de la maladie, le risque d'amputation et la mortalité[3].

1.7.2. Diabète

Le diabète provoque une hyperglycémie qui est associée au développement d'athérosclérose.

Le diabète de type 2 est précédé par une longue période d'hyperinsulinisme secondaire à l'insulinorésistance des tissus périphériques, et est associé au développement de la macroangiopathie diabétique. En général, au moment de la découverte du diabète de type 2, les complications de macro-angiopathie sont déjà présentes. Quatre-vingt-dix pourcents des patients diabétiques de type 2 sont obèses. La libération par le tissu adipeux d'acide gras libre entraîne l'insulinorésistance et l'hyperglycémie[68,69].

L'insulinorésistance et l'hyperglycémie participe à un état prothrombotique et sont à l'origine de la formation de produits de glycation avancés qui déclenchent la réaction inflammatoire au niveau de l'endothélium. Les lipoprotéines de basse densité modifiées par la glycation

possèdent des propriétés proathérogènes similaires à celle des lipoprotéines de basse densité oxydées[68].

Dans le diabète, la dysfonction endothéliale peut survenir par plusieurs mécanismes : par la diminution de la production du NO, la différenciation des macrophages en cellules spumeuses, et l'augmentation de la sécrétion de triglycérides, de LDL et la diminution de sécrétion de HDL[70,71]. Vingt pourcents des patients diabétiques de type 2 de plus de 60 ans ont une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. La prévalence est 3 à 4 fois plus élevée que chez les non diabétiques [72].

1.7.3. Dyslipidémie

L'hypercholestérolémie est un facteur déclenchant de l'athérosclérose et entraîne une réponse inflammatoire[73].

L'hypercholestérolémie et les LDL jouent un rôle majeur dans l'athérosclérose. Les triglycérides ont un rôle athérogène propre, cependant plus difficile à démontrer car l'association de concentrations plasmatiques élevées de triglycérides à des concentrations plasmatiques diminuées de HDL (propriété antiathérogène) est fréquente[71]. Un patient ayant une hypercholestérolémie à 1,5 fois plus de chance de développer une AOMI [72].

1.7.4. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est classiquement définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg. Le diagnostic nécessite au minimum deux mesures par consultation (une mesure à chaque bras) au cours de trois consultations successives s'étalant sur une période de 3 à 6 mois.

La localisation préférentielle des plaques d'athérosclérose se trouve au niveau des zones de contrainte et de cisaillement telles que les bifurcations artérielles et montre l'influence des perturbations du flux sanguin dans la genèse des plaques. L'hypertension artérielle mimant des contraintes mécaniques induit la cascade de réaction inflammatoire[74].

L'augmentation du risque cardiovasculaire est proportionnelle à l'augmentation des chiffres tensionnels[74]. L'hypertendu a 2 à 3 fois plus de risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs [72].

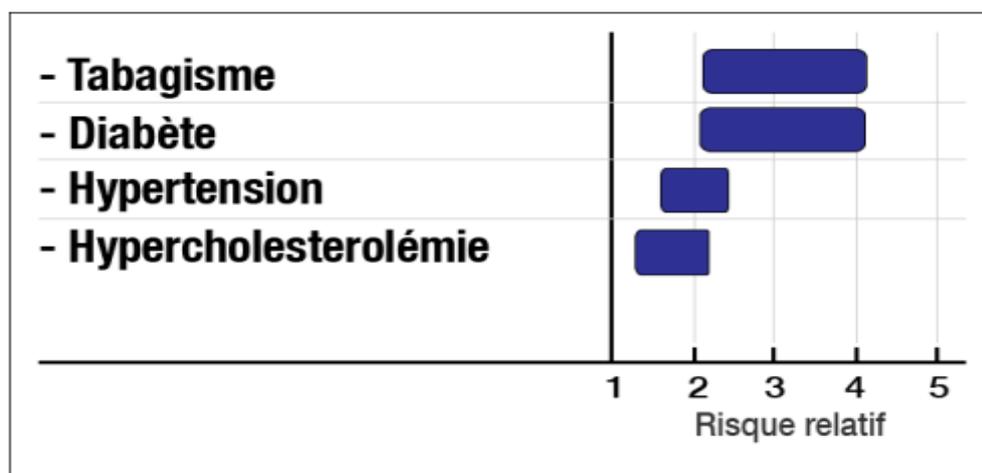


Figure 4: Facteur de risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs [72].

1.8. Diagnostic

A l'heure actuelle, le diagnostic de l'AOMI se fait par la mesure de l'IPS (index de pression systolique). Il est défini comme le rapport de pression artérielle systolique mesurée à la cheville sur la pression artérielle systolique humérale. La valeur de l'IPS est obtenue par la moyenne de 3 mesures successives chez un patient au repos. Un signal doppler à la cheville monophasique ou biphasique est un argument en faveur du diagnostic [64]. L'index de pression systolique au repos doit être réalisé pour poser le diagnostic d'AOMI chez tout individu ayant un des symptômes suivants : claudication, pouls non perçus, âge supérieur à 65 ans ou supérieur à 50 ans avec antécédent de tabagisme ou diabète [3]. Le seuil normal de l'IPS selon la Haute Autorité en Santé est compris entre 0,9 et 1,3 [75]. Un IPS normal n'élimine pas le diagnostic mais en réduit la probabilité. Un IPS <0,9 porte le diagnostic d'AOMI avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% [3].

Un IPS >1,3 témoigne de l'incompressibilité artérielle et nécessite des examens complémentaires pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'AOMI [75].

Tableau III: Interprétation clinique de la mesure de l'IPS[72]

INTERPRÉTATION CLINIQUE DE LA MESURE DE L'IPS			
IPS	INTERPRÉTATION CLINIQUE		
IPS compris entre 0,90 et 1,30	État hémodynamique normal		
IPS inférieur à un seuil de 0,90	AOMI (sensibilité de 95 % et spécificité proche de 100 %)	0,75-0,90	AOMI bien compensée
		0,40-0,75	AOMI peu compensée
		< 0,40	Retentissement sévère
IPS supérieur à 1,30	Artères incompressibles (médiocalcose)	Grand âge Diabète Insuffisance rénale	

1.9. Marqueurs de l'inflammation

Les processus inflammatoires sont maintenant reconnus pour jouer un rôle central dans la pathogenèse de l'athérosclérose et de ses complications[76]. Les niveaux plasmatiques de plusieurs marqueurs de l'inflammation ont été trouvés reliés à un risque cardiovasculaire élevé.

L'inflammation intervient à plusieurs niveaux du processus athéromateux :

- activation de l'endothélium et recrutement mono-lymphocytaire,
- production locale et systémique de cytokines pro-inflammatoires,
- production de protéases matricielles, dégradation des protéines de la chape fibreuse et déstabilisation de la plaque,
- induction de l'apoptose des cellules de la plaque et formation du noyau lipidique pro-coagulant.

Les marqueurs associés à un risque cardiovasculaire sont classés selon leur mécanisme présumé dans la pathogenèse de l'athérosclérose dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV: Marqueurs de risque cardiovasculaire [77]

Marqueurs de l'inflammation	Marqueurs lipoprotéiques	Marqueurs de l'hémostase	Marqueurs de l'oxydation	Autres marqueurs
-Protéine C-réactive Ultrasensible	-Lp(a)	-Fibrinogène	-ADMA	-Micro-
-Sérum amyloïde A (SAA)	-Lipoprotéines denses de petite taille	-D-dimères	(diméthylarginin e	albuminurie
-Cytokines (IL-6, IL-18)	-particules LDL	-Fibrinopeptides	asymétrique)	-obésité
-Molécule d'adhésion cellulaire (VCAM-I, ICAM-I)	-oxydées (oxLDL)	-Facteurs V, VII, VIII	-Lp-PLA2	abdominale
-Lp-PLA2 (lipoprotein associated phospholipase A2)	-Génotypes de l'apolipoprotéine E		-Homocystéine	-adiponectine
-Ligand CD40 soluble				-endothélines
-Nombre de leucocytes				
-MCP-I (Monocyte ChemoattractantProtein-I)				

1.9.1. Protéine C-réactive (CRP)

1.9.1.1 Caractères généraux

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine découverte et isolée par William Tillett et Thomas Francis en 1930, dans le sérum de patients présentant une inflammation aiguë due à une infection à pneumocoque. Cette protéine réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque d'où son nom « C-reactive protein » [78].

Elle est produite principalement par le foie, sous la dépendance de certaines cytokines pro-inflammatoires en particulier l'IL6, IL1 β et TNF- α avec une cinétique très rapide et une absence de variations nyctémérales. Bien que la principale source de CRP est le foie, des données récentes ont montré que le tissu artériel peut également produire de la CRP[79].

1.9.1.2 Rôle biologique

Elle joue un rôle important dans l'immunité innée, par ses propriétés d'opsonisation, d'activation du complément et de liaison aux récepteurs des immunoglobulines.[80]

On peut donc décrire la CRP comme ayant un rôle anti-infectieux, un rôle anti-inflammatoire (par neutralisation des cytokines inflammatoires et des radicaux libres) et une action pro-coagulante par surexpression du facteur tissulaire des monocytes [81].

Sa valeur usuelle physiologique est inférieure à 6mg/l [82], mais elle peut augmenter d'un facteur de 100 en 24 heures en cas d'infection. La CRP apparaît dès les six heures de l'inflammation aiguë et son taux augmente et devient maximal après deux jours, mais sa brève demi-vie (18-19 heures) assure un retour rapide à un taux de base dès que la source de l'inflammation est éradiquée (de 7 à 14 jours) [83,84]. Pour cette raison et du fait que la CRP est stable pendant l'entreposage et n'est pas affectée par les variations diurnes, ni par l'âge ou le sexe [85], elle est considérée comme un très bon marqueur de l'état inflammatoire.

Il s'agit d'un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire [83,86].

Des élévations mineures de la CRP sont également présentes dans les situations inflammatoires chroniques, telles que l'athérosclérose [87].

Son dosage permet d'apprécier le risque cardiovasculaire, grâce au développement de techniques de dosage de sensibilité accrue, capables de mesurer ses concentrations extrêmement basses, dites CRP ultrasensibles (CRP_{us})[80].

1.9.1.3 Structure

La protéine C-réactive (CRP) est une molécule polypeptidique appartenant à la famille des pentraxines. Elle présente une masse moléculaire de 120 000 daltons et est composée de cinq sous-unités identiques qui contiennent 206 acides aminés chacune [80].

Sa structure a été déterminée au rayon X avec une résolution de 3 angströms [88] : Elle est constituée de cinq monomères non covalents, arrangés de manière symétrique autour d'un pore central dont chacun se lie à deux ions calcium (figure 5). Le diamètre du pentamère est de 102 angströms, le diamètre du pore central est de 30 angströms et celui d'une sous-unité est de 36 angströms.

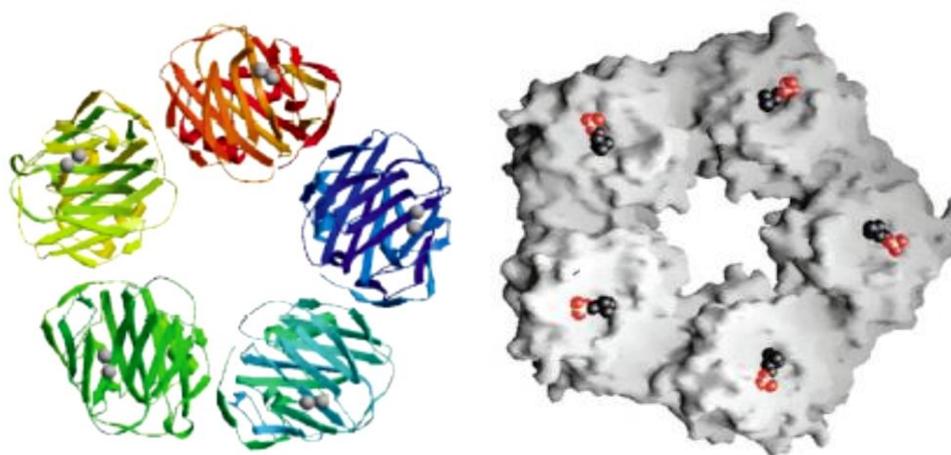


Figure 5: Structure et morphologie de la Protéine C-Réactive [89]

Sa forme monomérique, par dissociation du pentamère par les plaquettes sanguines à l'aide du lysophosphatidylcholine (après activation par la phospholipase A2[90]) et des liposomes[91], se dépose dans les plaques d'athérome et aurait un effet pro-inflammatoire[92].

Il existe de nombreuses variations entre les CRPus des différentes espèces dues à l'assemblage des protomères, à la présence et la nature de la glycosylation, à la capacité de se précipiter et de s'agréger au ligand et la capacité d'activer des compléments autologues.

Ces différences limitent l'exploration de la CRP dans les modèles animaux [93].

1.9.1.4 Génétique de la CRP :

L'expression de la CRP est régulée principalement au niveau de la transcription, mais des mécanismes post-traductionnels entrent également en jeu. Le gène responsable de sa synthèse est situé sur le chromosome 1 humain (1q21-q23) (long bras proximal)[94]. Ce gène a de nombreuses mutations décrites, pouvant être responsables en partie de la variation interindividuelle de sa concentration basale[95]. Il existe, par ailleurs, 18 autres gènes, dont les mutations entraînent une modification du taux de CRP[96].

1.9.1.5 CRP et athérosclérose

Deux hypothèses principales sont avancées pour expliquer l'augmentation de la CRP circulante dans la pathogenèse de l'athérosclérose [97]. La première hypothèse a trait à l'inflammation pariétale focalisée, stimulée par les LDL oxydées, qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires. La seconde hypothèse concerne l'élévation chronique des protéines de l'inflammation au cours de diverses pathologies (hyperlipidémies, diabète, tabagisme...) qui participerait au développement de l'athérosclérose. Plusieurs travaux ont montré que la CRP participe à la progression de la plaque d'athérome et de ses complications.

La CRP ne serait donc pas seulement un biomarqueur sérique du processus athéroscléreux, mais serait directement impliquée dans la pathogenèse de l'athérosclérose par le biais de plusieurs mécanismes :

- La CRP est un activateur du système du complément, et il a été démontré qu'il co-localise avec le complexe d'attaque membranaire au début des lésions de l'athérosclérose [98].
- La CRP inhibe puissamment la NO synthase endothéliale (eNOS) dans les cellules endothéliales et déstabilise L'ARNm d'eNOS, qui conduit à une diminution de la libération de NO stimulée [99].
- la CRP induit un dysfonctionnement endothélial en augmentant l'expression de l'endothéline-1 (ET-1)[97]
- La CRP active le chimiotactisme des monocytes, favorise l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence (ICAM-1 et VCAM-1) par les cellules endothéliales [100], induit la MCP-1[101], améliore l'absorption du LDL-cholestérol par les macrophages et possède une activité pro-coagulante[102].

- La CRP peut stimuler les monocytes pour produire un facteur tissulaire et les cytokines pro inflammatoires par la régulation à la hausse du facteur nucléaire *KB*[103].
- La CRP stimule la migration du muscle lisse vasculaire, prolifération, formation néointimale et la production d'espèces réactives de l'oxygène (eROS)[104].

A ce titre, la CRP ne serait pas seulement le témoin de l'état inflammatoire de la paroi artérielle mais aussi un agent pro-thrombotique et jouerait un rôle direct dans la rupture de la plaque [103].

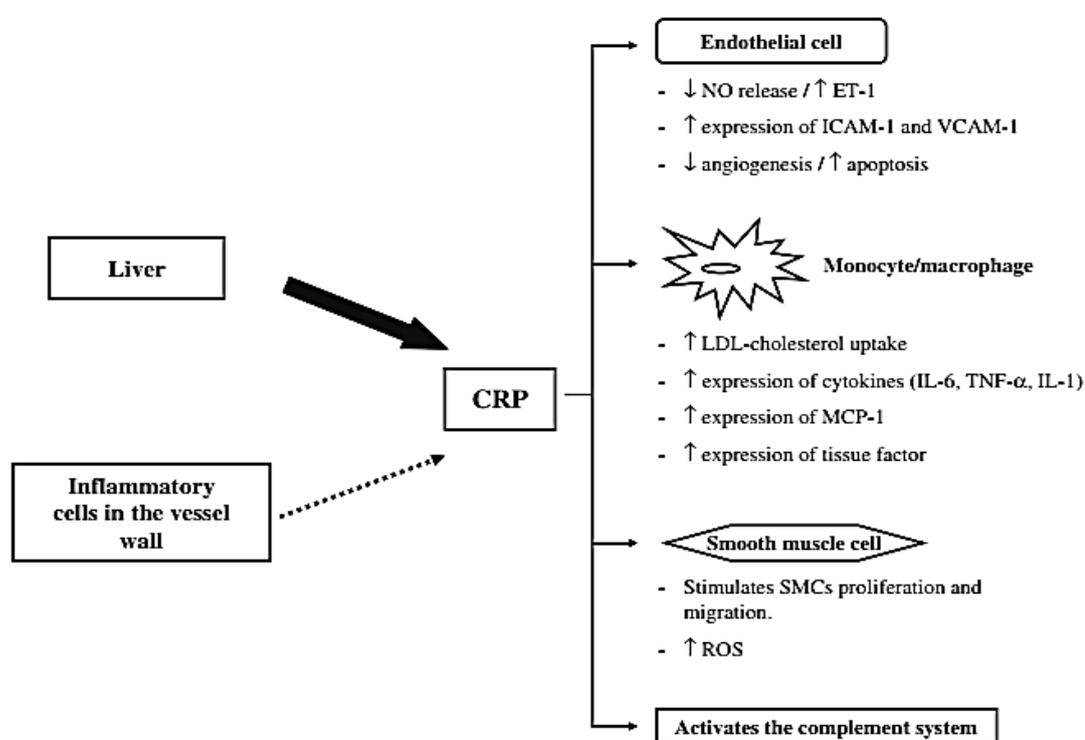


Figure 6: Rôle de la protéine C-réactive (CRP) dans l'athérosclérose [97]

1.9.2. Fibrinogène : marqueurs d'hémostase

Le fibrinogène ou « facteur I » (FI : facteur un) est un facteur de la coagulation, protéine du plasma sanguin qui se transforme en fibrine lors de la coagulation.

Il est synthétisé au niveau hépatique et dans les mégacaryocytes et passera sous forme de fibrine ce qui permettra la coagulation

C'est une glycoprotéine soluble, représentant 2 à 3 % des protéines plasmatiques (troisième protéine la plus répandue dans le plasma) et présente à une concentration normale comprise entre 1,8 et 4,0 g/L dans le plasma humain.

Il est possible de précipiter le fibrinogène d'un plasma par du calcium (CaCl_2 à 20 mM final, en présence de quelques grains de silice ou de kaolin, 1h d'incubation en bain marie à 37 °C).

1.9.2.1 Structure

C'est une glycoprotéine hexamérique d'une masse molaire de 340 kDa. Il est constitué de trois paires de chaînes peptidiques homologues, dites alpha, bêta et gamma, liées entre elles par des ponts disulfures. Les extrémités amino-terminales sont au centre et les extrémités carboxy-terminales sont aux extrémités. Le centre de la molécule contient deux fibrinopeptides (FPA & FPB) et est riche en glutamate, aspartate et tyrosine-O-Sulfate, c'est donc une région fortement négative. Cette région fortement négative permet à la protéine d'être hydrosoluble et entraîne une répulsion des molécules de fibrinogène entre elles.

La molécule du fibrinogène est asymétrique, sous le microscope électronique, elle semble constituée de trois grains, d'un diamètre d'environ 6,5 nm chacun, reliés par un fil très fin d'un diamètre de 1,5 nm. Sous l'action de la thrombine le fibrinogène est activé par la perte d'un petit peptide.

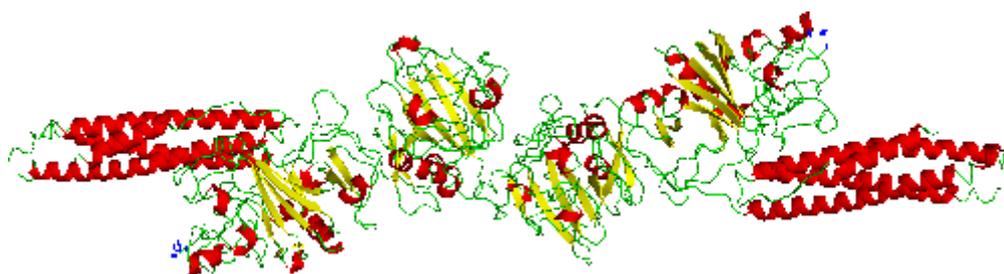


Figure 7: Structure du fibrinogène humain[105]

1.9.2.2 Génétique :

Les trois chaînes sont synthétisées par trois gènes appelées FGA, FGB et FGG, tous situés sur le chromosome 4 humain [106]. Les mutations sur ces gènes peuvent conduire à une afibrinogénémie, une hypofibrinogénémie ou une dysfibrinogénémie (fibrinogène présente mais avec une fonction déficiente). D'autres gènes interviennent dans la régulation et le taux sanguin de fibrinogène mais ne semblent pas jouer un rôle significatif dans le risque cardiovasculaire[107].

1.9.2.3 Rôles biologiques :

Le fibrinogène joue un rôle important dans la coagulation du sang.

La coagulation sanguine est un processus dans lequel sont impliqués plusieurs éléments du sang pour former un caillot. Lors d'un écoulement de sang causé par une brèche dans un vaisseau sanguin, le processus de coagulation s'amorce. Plusieurs protéines, appelées facteur de coagulation, s'activent pour fabriquer de la thrombine. La thrombine transforme alors le fibrinogène en fibrine. La fibrine provenant du fibrinogène est la protéine principale du caillot sanguin. Elle emprisonne les cellules du sang et du plasma et contribue à la formation du caillot. Le caillot ainsi formé et stabilisé par le facteur XIII demeure en place de 10 à 14 jours, le temps que la cicatrisation s'effectue.

Le fibrinogène intervient également dans l'inflammation [108]. Il stimule l'angiogenèse (formation de vaisseaux sanguins) dans les tumeurs [109] et favorise la prolifération des fibroblastes, intervenant ainsi dans les fibroses [110].

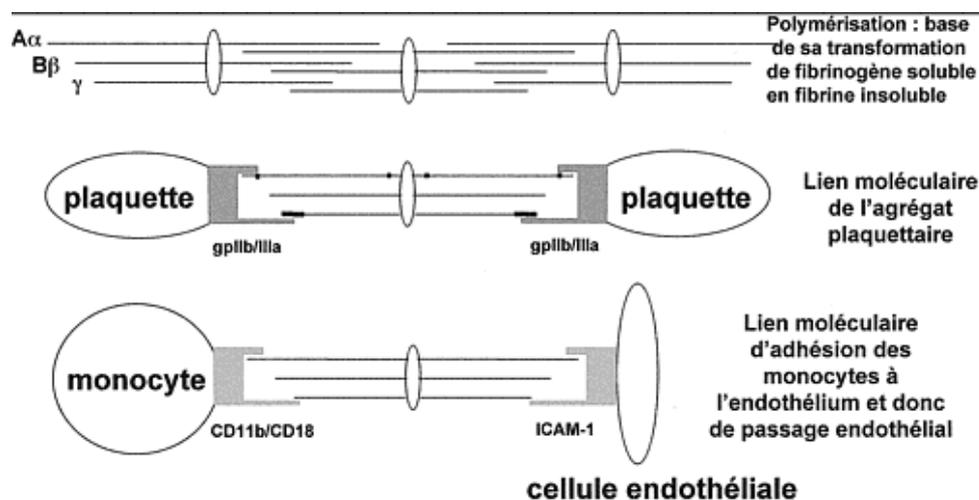


Figure 8: La structure dimérique du fibrinogène lui permettant une implication particulière dans ses principales fonctions [111]

1.9.2.4 Fibrinogène et athérosclérose

Le taux de fibrinogène est corrélé avec un risque plus important de survenue d'une maladie cardio-vasculaire [112].

Le fibrinogène joue un rôle direct dans la genèse de la plaque. En effet, il augmente la viscosité sanguine, accroît l'agrégation érythrocytaire [113], l'adhésion des leucocytes et monocytes à l'endothélium vasculaire et est impliqué dans le passage trans-endothélial des monocytes. En outre, en occupant les récepteurs leucocytaires il participe à la signalisation intracellulaire et à l'activation d'autres polynucléaires.

Enfin, le fibrinogène favorise l'agrégation plaquettaire en se liant aux complexes GPIIb/IIIa activés et exprimés à la surface des plaquettes adjacentes (établissant des "ponts" inter-plaquettaires).

Il est également présent à l'intérieur même des lésions intimales précoces d'athérosclérose, avant même le LDL-cholestérol, puis se transforme dans la plaque en fibrine et produits de dégradation du fibrinogène se liant avec des molécules de LDL-cholestérol oxydé.

Le fibrinogène et ses produits de dégradation stimulent la prolifération et la migration des CML de la média vers l'intima à l'intérieur de la lésion d'athérosclérose [114,115].

Une fois la plaque est constituée, le fibrinogène joue de nouveau un rôle en favorisant l'agrégation plaquettaire et en permettant la formation de thrombi (lors de la survenue de fissurations, d'hématomes intra-plaquettaires ou de ruptures de la plaques).

Le taux de fibrinogène est relié à la présence des autres facteurs de risque [116] : il est augmenté en cas de tabagisme, surtout actif mais aussi passif, d'augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol, des triglycérides, de la Lp(a), d'HTA, de diabète insulino- ou non insulino-dépendant et de ses complications (atteinte micro-vasculaire, albuminurie), ainsi qu'en présence d'une hérédité coronarienne. À l'inverse, un taux élevé de HDL-cholestérol est corrélé avec un taux bas de fibrinogène.

D'autres facteurs augmentent le taux de fibrinogène [116] comme l'âge, le sexe féminin (probablement par le biais de la contraception orale, de la grossesse, de la ménopause ou de la sédentarité), la surcharge pondérale, les conditions socioprofessionnelles défavorisées, le stress ou la saison hivernale ainsi que l'ethnie et la géographie.

Dans plusieurs études prospectives le fibrinogène a été identifié comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant [117]. Comme la CRP, le fibrinogène est une protéine de la phase aiguë. C'est pourquoi, il n'est pas utile pour l'estimation du risque cardiovasculaire en cours de maladie inflammatoire aiguë. Il convient de relever que les taux de fibrinogène sont aussi augmentés chez les fumeurs.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus établissant la valeur seuil du fibrinogène.

Néanmoins, c'est à 3,5 g/l que la plupart des études ont fixé la limite à partir de laquelle le risque cardiovasculaire s'accroît. Quant au potentiel thérapeutique d'une intervention touchant au fibrinogène, il n'y a pas à ce jour de preuve.

Selon une étude se rapportant au bézafibrate (agent hypolipémiant utilisé dans le traitement de l'hypertriglycéridémie), l'abaissement du fibrinogène de 13% n'a pas été associé à une réduction des événements cardiovasculaires [118].

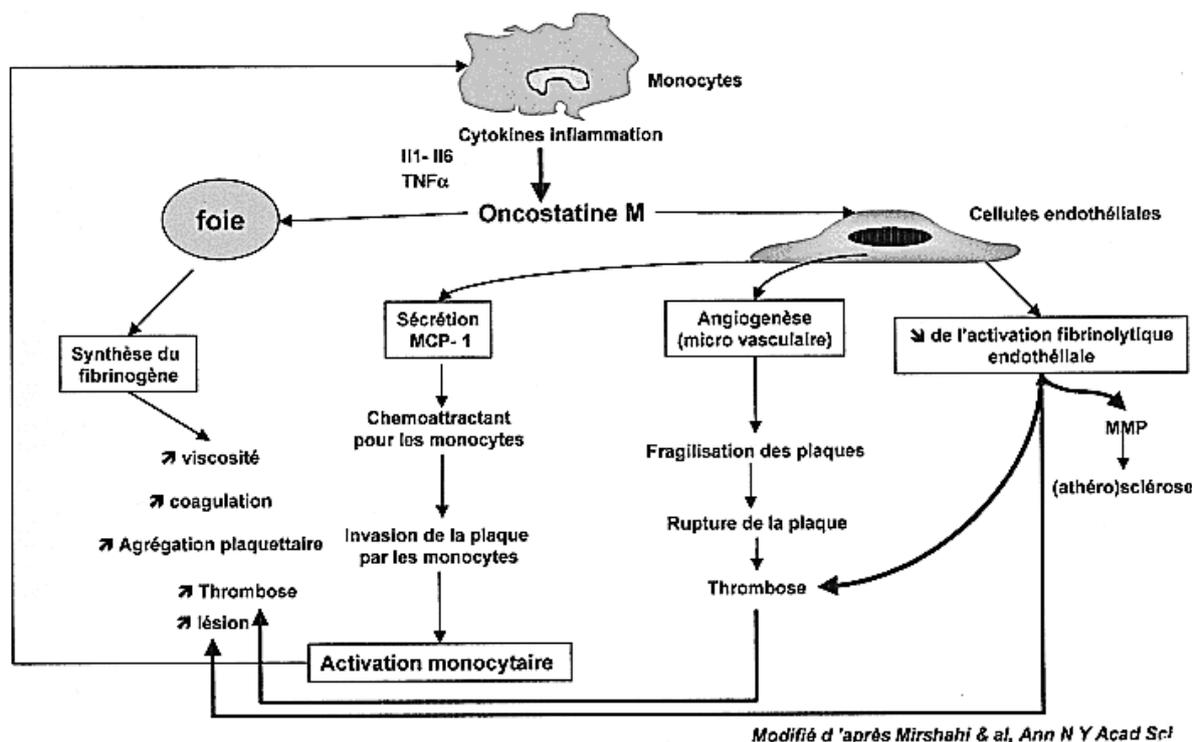


Figure 9: Fibrinogène, inflammation et implication dans le mécanisme d'athérotrombose [111]

1.9.3. Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen de première intention indispensable. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux " qui sédimentent plus vite à 1 G que les hématies isolées. Examen biologique de routine de premier recours, dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Par ailleurs sa normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste, la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription. En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dysglobulinémie mono ou polyclonale. De même, l'anémie et la grossesse entraînent une élévation de la VS. La sédimentation durant la première heure dépend essentiellement des éléments figurés du sang, de la concentration d'immunoglobulines et du fibrinogène. Elle présente en comparaison avec la CRP l'avantage du prix, de l'expérience des praticiens et la connaissance des facteurs qui la modifie. Son usage dans le contexte du dépistage est établi et toujours d'actualité, en étant surtout attentif aux facteurs qui la sous-estiment[119]

Les valeurs normales selon l'âge peuvent facilement être calculées pour l'homme avec l'âge/2 et pour les femmes avec l'âge +10/2 [84].

En raison d'une concentration d'hémoglobine plus élevée chez l'homme, la VS normale est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Elle est aussi influencée par l'âge, à cause d'une augmentation de la concentration en fibrinogène, et d'autres facteurs physiologiques comme la grossesse (3^o trimestre), ou la prise d'oestrogostatifs.

La VS peut être aussi augmentée par des pathologies non inflammatoires comme :

Le dosage du couple VS/CRP est intéressant car il présente l'intérêt d'une très bonne valeur prédictive négative pour une inflammation [84].

La VS augmentée ne signifie pas toujours la présence d'un syndrome inflammatoire.

Mais il existe d'autres cas d'augmentation de la VS en dehors du syndrome inflammatoire :

- Anémie,
- Hypercholestérolémie ;
- Hypergammaglobulinémie monoclonale (bénigne ou maligne) ou polyclonale,
- Insuffisance rénale chronique,
- Syndrome néphrotique.
- L'hémodilution observée dans l'insuffisance cardiaque

Tableau V: Valeurs normales (1re heure) de la VS selon l'âge et le sexe

<i>Age</i>	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>
<i>Avant 50 ans</i>	< 15 mm	< 20 mm
<i>Après 50 ans</i>	< 20 mm	< 25 mm

Tableau VI: Comparaison entre les deux marqueurs biologiques de l'inflammation.

VITESSE DE SÉDIMENTATION (VS)	CRP (US)
<p>1-Examen simple, peu coûteux, reproductible mais très peu spécifique (Il permet surtout de détecter une anomalie des Ig).</p> <p>2-ayant moins de spécificité et de sensibilité que la CRP.</p> <p>3- influencé par le nombre des corpuscules sanguins et les protéines sanguines.</p> <p>4- à cinétique lente, qui s'élève à partir de la 30me heure de l'inflammation avec retour à la normale plusieurs semaines après une infection.</p> <p>5-qui se prête au diagnostic ainsi qu'au suivi des gammopathies et des syndromes inflammatoires.</p> <p>6-qui n'exclut pas un néoplasie, une sclérodémie en cas de valeur normale.</p>	<p>1-Examen sensible, rapide, mais non spécifique, (c'est-à-dire qu'il peut vous dire qu'il existe une inflammation dans votre corps mais ne peut pas localiser exactement la zone de cette inflammation).</p> <p>2-Non influencé par les protéines ou corpuscules sanguins.</p> <p>3- Bonne corrélation entre le taux et : l'évolution dans les infections bactériennes aiguës. L'activité et les modifications radiologiques dans les maladies rhumatoïdes.</p> <p>L'efficacité lors d'une antibiothérapie.</p> <p>Diminution rapide et précoce en cas de réponse au traitement.</p> <p>4- Pas ou peu d'élévation dans les affections virales.</p>

VS ELEVÉE INEXPLIQUÉE : ARBRE DECISIONNEL

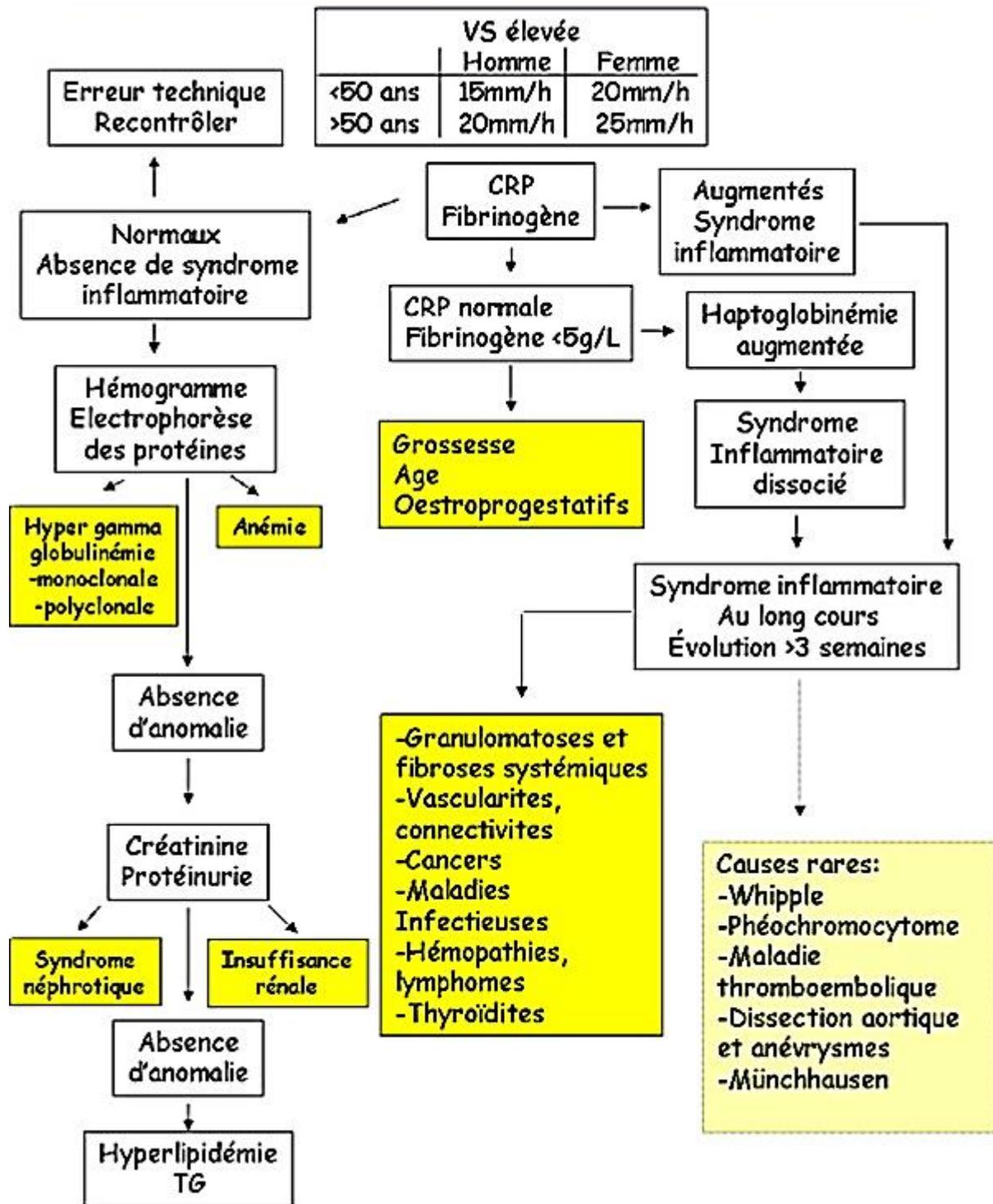


Figure 10 : VS élevée inexpliquée : arbre décisionnel[119]

1.9.4. Autres marqueurs de l'inflammation

1.9.4.1 Cytokines

Les cytokines sont des protéines de bas poids moléculaires, ils constituent un groupe composé de plus de 100 facteurs sécrétés, classés en plusieurs sous-groupes : les interleukines (IL) (trente-sept types d'interleukines sont identifiés à ce jour), facteur de nécrose tumorale (TNF: Tumor Necrosis Factors), interférons (IFN), les facteurs de stimulation des colonies (FSC), facteur de croissance transformant (TGF : transforming growth factor) et les chimokines. Ils sont impliqués dans plusieurs processus physiologiques dont la régulation de l'inflammation et la réponse immunitaire sont leurs rôles principaux.

Plusieurs types de cytokines sont retrouvés au niveau de la plaque d'athérome, ils ont des multiples effets biologiques pro-inflammatoires. Dans les stades précoces les cytokines peuvent altérer les fonctions endothéliales : TNF- α par exemple augmente la concentration du Ca²⁺ cytosolique et active MLCK (myosin light chain kinase) ce qui perturbe les jonctions endothéliales et alors facilite la transmigration des leucocytes. Un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires sont présentes dans la plaque athéroscléreuse: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 et IL-18.

1.9.4.1.1 Interleukine-6 et athérosclérose

L'IL-6 est fortement augmentée dans les 48 heures qui suivent l'hospitalisation des patients présentant un accident cardiovasculaire aigu. L'élévation de l'IL-6 (> 5ng/L) semble être associée à la gravité et au risque de récurrence d'un événement cardiovasculaire, et ceci de façon additive et indépendante des concentrations de troponine T. L'augmentation de la concentration d'IL-6 est un facteur de risque pronostique péjoratif et permet d'identifier des patients à risque cardiovasculaire élevé, qui devait donc bénéficier de stratégies de prévention agressives [120].

Une mutation de son récepteur entraîne la baisse de son activité, une augmentation d'interleukine 6 circulante, une baisse du taux de la CRP, marqueur de l'inflammation et possible marqueur de risque cardiovasculaires. Elle est associée avec une diminution du risque de survenue de maladies cardiovasculaires [121–123]

Sa mesure est réalisée à l'aide d'une technique ELISA, qui consiste à prendre en sandwich les antigènes entre un premier anticorps dit « de capture » fixé au fond du puits d'une plaque de mesure, et un deuxième anticorps « de révélation » marqué par un substrat chromogène ou

fluorescent : la quantité d'anticorps retenu dans ce sandwich est proportionnelle à la quantité d'antigène dans l'échantillon à doser.

Les valeurs de référence sont comprises entre 2,20 et 7,20 nmol/L.

1.9.4.1.2 Rôle de l'Interleukine 18 dans la maladie d'athérosclérose

Cette cytokine augmente tous les types d'interactions entre les neutrophiles et les cellules endothéliales et leur migration, aussi elle facilite le recrutement des neutrophiles au niveau du site d'inflammation vasculaire et l'infiltration des monocytes, induisant la progression de la lésion athéromateuse [124].

Des études expérimentales sur des souris apoE^{-/-} ont montré qu'en absence de l'IL-18 ou en cas de blocage de son signal, il y a une réduction de la plaque d'athérome. Alors que les souris injectées par cette cytokine, augmente la réaction inflammatoire et aggrave la lésion athéromateuse.

1.9.4.1.3 Rôle du Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dans la pathologie d'athérosclérose

Les étapes permettant l'incorporation des leucocytes dans la plaque sont aujourd'hui bien définies, et comprennent :

- le roulement des cellules sur l'endothélium conduisant à une adhésion primaire transitoire et réversible, grâce à l'action principale des sélectines,
- une activation leucocytaire rapide dépendante des chimiokines, suivie de l'adhérence stable des cellules à l'endothélium contrôlée majoritairement par les intégrines,
- leur diapédèse vers le sous-endothélium.

Les chimiokines MCP-1 interviennent dans la deuxième étape, en se liant à leurs récepteurs CCR2, le MCP-1 diminue davantage la vitesse de roulement des leucocytes sur l'endothélium [125]. Ces interactions entraînent l'activation d'intégrines leucocytaires, ce qui permet une stabilisation de l'adhérence forte des leucocytes sur l'endothélium.

Les études montrent que les MCP-1 d'origine leucocytaire jouent un rôle sur la progression de l'athérosclérose via une augmentation de l'accumulation de macrophages et de lipides oxydés [126].

La concentration plasmatique de MCP-1 est mesurée par une technique ELISA.

1.9.4.2 D-dimères : marqueurs d'hémostase

1.9.4.2.1 Caractères généraux

Les D-dimères (DD) sont des espèces moléculaires hétérogènes, de tailles très variables, comportant tous le même motif protéique. Ce sont les produits de dégradation de la fibrine qui constitue l'essentiel du thrombus veineux. Ils sont donc les marqueurs biologiques indirects de l'activation de la coagulation. Leur formation peut se résumer ainsi :

La thrombine générée lors de l'activation de la coagulation clive la molécule de fibrinogène entraînant, après la libération de deux petits peptides (FPA et FPB) et la génération de monomères de fibrine qui se polymérisent ensuite (caillot soluble). La stabilisation du caillot (caillot insoluble) est sous la dépendance du facteur XIII, dont la forme activée est une transglutaminase qui permet la liaison (cross-link) des molécules de fibrine impliquées par l'intermédiaire de leurs domaines D [127]. L'activation du système fibrinolytique va ensuite entraîner, via la génération de plasmine, une lyse du thrombus constitué. L'action protéasique de la plasmine sur la fibrine aboutit à la libération de nombreux fragments de clivage de taille variable dont les DD qui apparaissent relativement tardivement par rapport au processus initial thrombotique. Il s'agit néanmoins d'un ensemble de produits de dégradation hétérogène sur le plan biochimique. Il est à noter que la plasmine est également capable de cliver le fibrinogène, ainsi que d'autres facteurs de la coagulation lors d'une activation pathologique du système fibrinolytique. Les produits issus de la dégradation du fibrinogène ou de la fibrine sont regroupés sous le terme générique de PDF (produits de dégradation de la fibrine/fibrinogène). Les DD ne sont donc que le reflet d'une lyse par la plasmine de molécules de fibrine polymérisées ayant subi l'action du facteur XIIIa[128].

1.9.4.2.2 D-dimères et athérosclérose

L'augmentation des DD n'est pas spécifique du risque cardiovasculaire. Ainsi un taux augmenté de DD est particulièrement retrouvé dans certaines situations physiologiques comme la grossesse et l'âge avancé. Le taux est également plus important chez les femmes que chez les hommes. Les traitements oestro-progestatifs (contraceptifs ou substitutifs) augmentent également les DD. De même, une augmentation du taux des DD est retrouvée dans certaines situations pathologiques, comme chez les patients ayant subi un traumatisme ou une chirurgie récente ou encore présentant des pathologies comme un cancer ou une infection.

Contrairement au fibrinogène, les DD représentent un marqueur de l'activation de la coagulation et de la formation de fibrine. Une élévation de leur taux a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Toutefois, les données concernant la signification de ce marqueur dans la population générale font encore défaut. De plus, manquent aussi des informations à propos du bénéfice éventuel d'interventions thérapeutiques chez les patients ayant des taux élevés de DD. A noter qu'ils sont abaissés par traitement de statines sans que ne soit connue la part de réduction du risque cardiovasculaire qui leur serait attribuable [129].

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Cadre de l'étude

L'étude a été exclusivement menée à l'hôpital du Mali

2.1.1. Présentation de l'hôpital du Mali :

L'Hôpital du Mali créé par la loi N°10-010 du 20 mai 2010 est le vrai fruit de l'amitié entre la Chine et le Mali. C'est un Hôpital de troisième référence, situé sur la rive droite du fleuve Niger dans le quartier de Missabougou, en Commune VI, au sud du troisième pont du district de Bamako. Il a été inauguré en septembre 2011 et comprend essentiellement :

Un bloc administratif comprenant : les bureaux de la direction, les salles de consultation externes, le bureau des entrées

Un bloc technique qui comprend : la pharmacie hospitalière, le laboratoire, l'imagerie médicale, l'exploration fonctionnelle et le bloc opératoire,

Un bloc d'hospitalisation qui comprend : les urgences et la réanimation, la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie thoracique et gynécologie), la médecine et endocrinologie et la pédiatrie.

2.1.2. La mission de l'hôpital du Mali

Sa mission est de participer à la mise en œuvre de la politique nationale de santé. Il assure le diagnostic, le traitement et le suivi des malades, des blessés, des femmes enceintes ; prend en charge des urgences et des cas référés, la formation initiale et continue des professionnels de la santé. Il conduit aussi des travaux de recherche dans le domaine médical et assure les expertises dans les domaines de compétence.

2.1.3. Présentation du service de médecine et d'endocrinologie.

Le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali est l'unique service d'endocrinologie au Mali, il a été créé en 2010. Il fait face au service de pédiatrie.

Il compte :

- Un bureau pour le chef de service
- Un bloc de suivi des enfants diabétiques piloté par un médecin spécialiste
- 08 salles d'hospitalisation avec 22 lits réservés aux patients.
- Une salle pour les infirmiers qui sert aussi de salle de soins infirmiers.
- Les bureaux des spécialistes sont détachés du service
- Une salle de staff et de cours détachée du service
- Une salle de garde pour les internes et les DES (diplôme d'études spécialisées) en endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition.

Ressources humaines du service de médecine et d'endocrinologie :

- Le chef de service : Endocrinologue
- Un généraliste
- Un Neurologue
- Une diabétologue
- Un interniste
- Un hématologue
- Deux cardiologues
- Quartes endocrinologues

Les gardes sont assurées par les médecins du service, les faisant fonction d'interne, les infirmiers, et les techniciens de surface.

2.1.4. Présentation du service de chirurgie thoracique

C'est le seul service de chirurgie thoracique au Mali. Il s'occupe principalement de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des pathologies chirurgicales du thorax, du cœur et des vaisseaux, des glandes mammaires, de l'œsophage, de la thyroïde ; et secondairement des activités de chirurgie générale. En plus de cette tâche le service a aussi une mission de formation et de recherche. Les activités chirurgicales sont actuellement réparties entre 6 chirurgiens thoraciques et cardiovasculaires, et 2 chirurgiens généralistes (dont un chinois). Le nursing est assuré par 5 infirmiers titulaires et des vacataires sous la coordination d'un surveillant de service. Le service dispose d'une unité d'hospitalisation de 21 lits avec des installations de vide et gaz médicaux ; d'une unité de consultation externe ; une unité de kinésithérapie. L'hôpital dispose d'une unité de bloc opératoire rattachée au service d'anesthésie et de réanimation. Ce bloc est composé de 3 salles opératoires dont une salle est équipée d'un système de bloc intégré de type OR1, reliée à une salle de cours et de démonstrations opératoires. Il est commun à tous les services de chirurgie (chirurgie thoracique, neurochirurgie, gynécologie) avec une gestion mutualisée.

2.1.5. Présentation du laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologie :

Le service réalise les examens complémentaires qui aident les prescripteurs à poser le diagnostic, à faire le contrôle et le suivi des traitements.

Ces examens sont nombreux et variés, et s'exercent dans le domaine de l'hématologie, de la biochimie, de l'immunologie, de la bactériologie, de la parasitologie et de l'anatomopathologie. Le personnel est composé de 19 agents, dont un médecin Biologiste, un médecin hématologiste (chinois), un anatomopathologiste (chinoise), un biologiste, 3 ingénieurs sanitaires, 3 assistants médicaux, 7 techniciens supérieurs, une archiviste, et une secrétaire de direction.

Le laboratoire comprend :

- Une salle de prélèvement
- Un secrétariat
- Deux bureaux : pour le chef de laboratoire et les chinois
- Une salle pour les analyses anatomo-pathologiques
- Une salle de stérilisation
- Une salle pour les examens bactériologiques
- Une salle de garde
- Une salle pour les toilettes
- Un magasin
- Une salle à manger
- Une grande surface technique composée de quatre paillasses : Hématologie, Biochimie, Immunologie et parasitologie.

2.2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective mettant en évidence l'implication de l'inflammation dans le processus de l'artériosclérose par le dosage biologique des marqueurs de l'inflammation au laboratoire d'analyse de biologie médicale et anatomopathologie de l'hôpital du Mali.

2.3. Période de l'étude

Elle a été menée de Septembre 2018 à février 2020.

2.4. Population de l'étude

Tout patient présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) en consultation ou hospitalisé quel que soit le sexe, l'âge et la pathologie sous-jacente.

2.4.1 Critères d'inclusion

Tout patient présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) confirmée par échographie doppler des membres inférieurs et/ou par un IPS (indice de pression systolique) en considération de l'état clinique et ayant dosé les marqueurs de l'inflammation (CRP ; VS ; Fibrinogène) pendant la durée d'étude.

2.4.2 Critères de non-inclusion

Ne font pas partie de l'étude tout :

- Patient ne présentant pas d'AOMI,
- Patient confirmé AOMI mais sous traitement (anti-inflammatoire) ou amputé,
- Patient ayant refusé de doser les marqueurs de l'inflammation.
- Patient non consentant pour l'étude

2.5. Techniques et outils de collecte des données

Notre étude s'est intéressée aux patients vus en consultation et/ou hospitalisés dans n'importe quel service de l'hôpital du Mali identifiés dans le registre et possédant un dossier dans lequel est inscrit tous les renseignements concernant le patient et sa maladie pour un accès facile aux informations. Les données socio-démographiques, cliniques et paracliniques de chaque patient en consultation ou hospitalisé ont été recueillies sur une fiche individuelle établie à cet effet.

(fiche d'enquête). L'enregistrement des données ont été effectué avec les logiciels Statistical Package for the Social Sciences version vingt-deux (SPSS v25.0) et Microsoft Excel 2016.

2.6. Variables étudiées

2.6.1. Variables socio démographiques

- Age ; Sexe ; Profession ; Nationalité
- Motif de consultation
- Habitude de vie ; Facteurs favorisants
- Antécédents (familiales, médicaux, chirurgicaux, obstétricaux)
- Examen physique (inspection, palpation, mesure de l'IPS (indice de pression systolique) ...)
- Pathologies métaboliques (diabète, HTA...)

2.6.2. Imagerie

- L'échographie doppler artériel des membres inférieurs
- Angioscanner
- angio-IRM

2.6.3. Variables Biologiques

- **CRP** : Valeur normale (< 5 mg/L)
- **Fibrinogène** : Valeur normale [2 - 4 g/L]
- **Vs** : Valeurs normales (1ère heure < 7 mm)
- **Cholestérol total** : Valeur normale (<5,17 mmol/L)
- **HDL-cholestérol** : Valeur normale (0,77-2,19 mmol/L)
- **LDL- cholestérol** : Valeur normale (<3,36 mmol/L)
- **Triglycérides** : Valeur normale (<1,71 mmol/L)
- **Glycémie** : Valeur normale a jeun : 4,1 à 5,9 mmol/L
- **Hémoglobine glyquées (HbA1c)** : Taux normaux : [4-6 %]
- **IMC** : indice de masse corporelle

NB : à part la CRP, VS et le fibrinogène les autres paramètres son utilises uniquement pour déterminer les facteurs de risques

2.7. Techniques procédurales du laboratoire

2.7.1. Phase pré-analytique

2.7.1.1 Accueil :

A l'accueil du laboratoire de l'hôpital du Mali, chaque patient est enregistré dans les registres d'admission qui comportent : la date d'entrée, un numéro d'identification par ordre d'arrivée, le nom, prénom, âge, sexe, provenance, profession et les analyses prescrites.

2.7.1.2 Prélèvement :

Les prélèvements de l'échantillon ont été effectués entre 7 heures et 10 heures chez les patients à jeun. Le sang a été prélevé par ponction franche des veines du pli du coude à l'aide d'un garrot et utilise les tubes sous vide. Les bilans biochimiques sont prélevés sur tube hépariné, le fibrinogène sur tube citraté et l' NFS, VS et HbA1c sur tube EDTA.

Le respect des recommandations de prélèvement était de rigueur ; surtout pour le fibrinogène qui est d'éviter la stase veineuse (un garrot prolongé ou trop serré) et le prélèvement à la seringue. Le test devra être effectué dans un délai n'excédant pas 4 heures au plus après le prélèvement.

2.7.1.3 Traitement des échantillons de sang :

Le sang total prélevé sur les tubes héparinés et citratés a été centrifugés à 3500 tours par minute pendant 5 minutes.

Le sang total prélevé sur tube EDTA ont été utilisé directement pour effectuer la NFS, la VS et HbA1c dans les minutes qui ont suivi.

2.7.2. Phase analytique

Prélèvement et principe de dosage des différents paramètres

Tableau VII: Paramètres mesurés et principes des méthodes utilisées

Paramètres mesurés	Milieux biologiques	Principes des méthodes utilisées
CRP	Sérum	Méthode par Immunoturbidimétrie
VS	Sang total	Méthode dite de Westergreen
Fibrinogène	Sérum	Méthode chronométrique (coagulomètre)
Glycémie	Sérum	Méthode colorimétrique enzymatique
Bilan lipidique	Sérum	Méthode colorimétrique enzymatique

2.7.2.1. Protéine C-réactive

- **Principe de la méthode de dosage de la CRP plasmatique par la méthode Immunoturbidimétrique :**

Principe : On observe une agglutination lorsqu'une réaction antigène-anticorps a lieu entre la CRP contenue dans un échantillon et les anticorps anti-CRP qui ont été sensibilisés aux particules de latex. Cette agglutination est détectée comme étant une modification de la valeur d'absorbance, l'importance de cette modification étant proportionnelle à la quantité de CRP présente dans l'échantillon. La concentration réelle est ensuite déterminée par interpolation à l'aide d'une courbe de calibration préparée à partir de calibreurs de concentration connue.

Son dosage a été effectué sur l'automate **ABX PENTRA C400**

CRP (antigène) + Anticorps anti-CRP	—————>	Complexe antigène-anticorps
-------------------------------------	--------	-----------------------------

- **Valeurs de référence :** Valeur normale, entre : 0 – 6 mg /L.

2.7.2.2. Vitesse de sédimentation

- **Principe de la méthode de mesure de la vitesse de sédimentation du sang**

Méthode dite de Westergreen

La technique de mesure utilisée est la méthode dite de Westergreen. Le sang, prélevé sur tube EDTA, est aspiré, sans bulle d'air, dans un tube rectiligne et gradué, de 2,55mm de diamètre et de 300 mm de longueur. Le tube est placé à température ambiante sur un portoir vertical permettant l'obturation de son extrémité inférieure. La lecture de la hauteur du plasma surnageant sans globules rouges est effectuée à 1 heure et à 2 heures.

La sédimentation est la distance parcourue par les hématies laissant le plasma surnageant. Les résultats sont exprimés en millimètre (mm).

- **Valeurs de référence :** La valeur normale de la VS est différente chez l'homme et chez la femme. Elle se modifie avec l'âge. Ainsi une VS est considérée comme normale si elle est :
 - inférieure à 10 mm à la première heure chez l'homme de moins de 50 ans, inférieure à 15 mm après 50 ans.
 - inférieure à 15 mm à la première heure chez la femme de moins de 50 ans, inférieure à 20 mm après 50 ans.

2.7.2.3. Fibrinogène

➤ **Principe de la méthode de dosage du taux de fibrinogène fonctionnel**

Méthode chronométrique (coagulomètre)

Mesure d'un temps de thrombine, dans des conditions particulières de dilution du plasma, par la technique chronométrique de Von Clauss : en présence d'un excès de thrombine et de concentrations faibles de fibrinogène, le temps de coagulation est proportionnel au fibrinogène « fonctionnel ». Le temps mesuré est transformé en g/l grâce à une droite d'étalonnage tracée avec un plasma témoin dont la concentration en fibrinogène est connue. En cas de forte diminution ou augmentation du fibrinogène, il convient de modifier la dilution du plasma afin de rester dans la zone de linéarité du dosage.

Son dosage a été effectué par le semi-automate **BIO SOLEA 4**.

Tableau VIII: Réactifs utilisés pour le dosage du taux de fibrinogène

La calibration est effectuée par dilution successive (1/5, 1/10, 1/15 et 1/20) avec le tampon obtenant une courbe d'étalonnage de la vitesse de coagulation en fonction de la concentration en fibrinogène.

Réactifs	Préparation	Dosage
Réactif 1 : lyophilisé Thrombine calcique Kaolin (réactif de travail)	Reconstituer avec le volume d'eau déminéralisée indiqué sur l'étiquette.	-100µl du tampon dilué avec l'échantillon -incuber
Réactif 2 : tampon PH=7,35 Anticoagulant (citrate) Inhibiteur de fibrinolyse	Tampon pour dilution a 1/10 du plasma de l'échantillon	-lecture avec 100 µl du réactif de travail dont l'ajout déclenche automatiquement le décompte du temps et s'arrête lors de la formation du caillot.

Les concentrations en fibrinogène (g/L) seront calculées automatiquement d'après la courbe de calibration.

➤ **Valeurs de référence** : Valeur normale, entre : 2 à 4 g/L.

2.7.2.4. Glycémie

- **Principe du dosage du glucose plasmatique :** Méthode colorimétrique enzymatique

Le glucose oxydase catalyse la transformation du glucose en acide gluconique et H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). L'indicateur colorimétrique est la quinonéimine qui est générée à partir de la 4-aminoantipyrine et du phénol par le peroxyde d'hydrogène sous l'action catalytique de la peroxydase (réaction selon Trinder). L'intensité de la coloration mesurée sur un spectrophotomètre est proportionnelle à la concentration en glucose.



(GO= glucose oxydase, PO= peroxydase)

- **Valeurs de référence :** Valeur normale entre : 4.10 à 5.90 mmol/L

2.7.2.5. Paramètres lipidiques

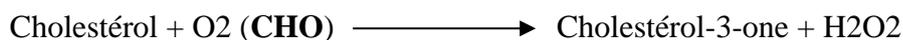
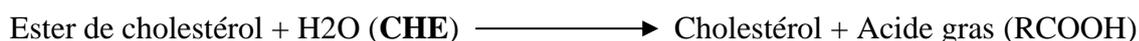
Un bilan lipidique comprenant le dosage du cholestérol, triglycéride, Cholestérol

HDL et Cholestérol LDL a été réalisé de la manière suivante :

- **Dosage du cholestérol total :** Test photométrique enzymatique.

Détermination du cholestérol après l'hydrolyse enzymatique et l'oxydation.

La cholestérol-estérase (CHE) catalyse l'hydrolyse des esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestérol-3-one avec formation d'eau oxygénée. La quinonéimine est générée à partir de la 4-aminoantipyrine et du phénol par le peroxyde d'hydrogène sous l'action catalytique de la peroxydase (réaction selon Trinder).



(CHE = Cholestérol estérase, CHO = Cholestérol oxydase, POD = Peroxydase)

L'intensité de la coloration développée est, directement proportionnelle la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nanomètres (nm).

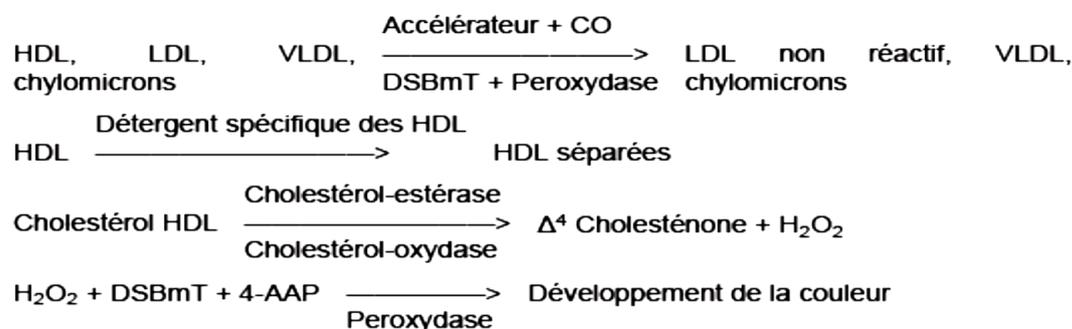
➤ **Dosage du cholestérol-HDL**

Méthode directe de dosage homogène permettant de déterminer le taux de cholestérol HDL dans le sérum ou le plasma.

La méthode utilise deux réactifs et varie en fonction des propriétés d'un détergent unique. Cette méthode est basée sur l'accélération de la réaction de la cholestérol-oxydase (CO) avec le cholestérol non estérifié non-HDL et la dissolution des HDL de manière sélective à l'aide d'un détergent spécifique.

Dans le premier réactif, le cholestérol non estérifié non-HDL subit une réaction enzymatique et le peroxyde généré est consommé par une réaction de la peroxydase avec le DSBmT, donnant un produit incolore.

Le deuxième réactif contient un détergent capable de dissoudre les HDL de manière spécifique, la cholestérol estérase (CE) et le coupleur chromogène permettant de développer la couleur pour la détermination quantitative du cholestérol HDL. Cette méthodologie est désignée sous le nom d'Accelerator Selective Detergent.



(4-AAP = 4-aminoantipyrine, CO = Cholestérol-oxydase, DSBmT = N,N-bis(4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium)

➤ **Dosage du cholestérol-LDL**

Méthode directe de dosage en phase homogène permettant de déterminer le taux de cholestérol LDL dans le sérum ou le plasma.

La méthode se présente sous la forme de deux réactifs et varie en fonction des propriétés d'un détergent unique. Ce détergent (Réactif 1) dissout seulement les particules de lipoprotéines non LDL. Le cholestérol libéré est consommé par la cholestérol-estérase et la cholestérol-oxydase dans une réaction ne formant pas de couleur. Un second détergent (Réactif 2) dissout les particules LDL restantes et un coupleur chromogène permet la formation de couleur. La réaction enzymatique avec le cholestérol LDL en présence du coupleur produit une couleur proportionnelle à la quantité de cholestérol LDL présente dans l'échantillon.

Cette mesure peut être quantitative ou estimée par la formule de Friedewald.

$$\text{Cholestérol LDL (mmol/L)} = \text{Cholestérol total} - (\text{Cholestérol HDL} + (\text{Triglycérides}/2,22))$$

➤ **Dosage du triglycéride : Méthode colorimétrique enzymatique**

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-3-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du para-chlorophénol et du 4-aminoantipyrine pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm.

L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon.



(LPL= Lipoprotéine lipase, GK= Glycérokinase, GPO= Glycérol-3-phosphate oxydase, POD= Peroxydase, DHAP = Dihydroxyacétone phosphate, 4-AAP = 4-aminoantipyrine)

2.7.3. Modes opératoires des équipements :

2.7.3.1. Mode opératoire de l'automate ABX PENTRA C400

❖ **Principe :** spectrophotométrie UV-visible en fonction de la longueur d'onde

C'est une technique basée sur la mesure de l'absorbance qui utilise la loi de Bér et Lambert :

$$A = \log [(I_0 - I) / (I - I_n)]$$

Où

A= l'absorbance.

I= l'intensité mesurée.

I₀= l'intensité de référence. L'intensité de référence est mesurée pour chaque longueur d'onde pendant l'initialisation de l'appareil ; elle correspond à l'intensité de la lampe mesurée à travers une cuvette remplie d'eau.

I_n= l'intensité dans le noir. L'intensité dans le noir est mesurée pour chaque longueur d'onde pendant l'initialisation de l'appareil ; elle correspond à l'intensité résiduelle mesurée dans le noir (la lampe est masquée).

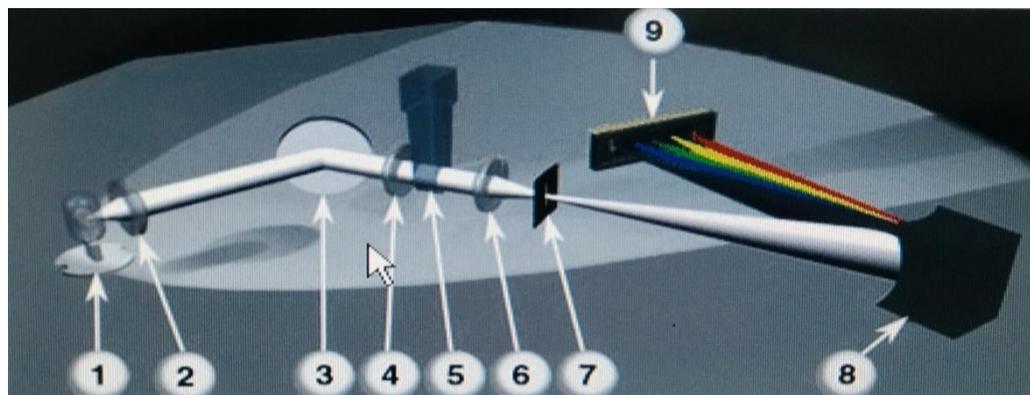


Figure 11: Principe du spectrophotomètre de l'ABX PENTRA C400

1= Lampe tungstène-halogène
2= Lentille de condensation

3= Miroir escamotable
4= Lentille de collimation
5= cuvette

6= Lentille de couplage
7= Fente d'entrée du spectrographe

8= Réseau par réflexion concave
9= Barrette de photodiode

❖ **Réalisation de l'analyse sur ABX PENTRA C400 :**

- L'analyse des échantillons est effectuée directement après leurs traitements.
 - Après avoir appuyé sur l'interrupteur "Power On", la machine s'allume lançant automatiquement une initialisation de l'appareil,
 - Après nous effectuons les tests d'auto contrôle mécanique, la calibration puis nous passons les contrôles (Normal et Pathologie),
 - Cliquer sur l'icône « liste de travail » puis sur + ; une fenêtre avec les renseignements à fournir sur le patient, son échantillon et ses analyses s'affiche :
 - Saisir les renseignements nécessaires dans les cadrans correspondant sans oublier de cliquer sur le bouton position pour avoir le numéro du portoir et la position sur le portoir de l'échantillon,
 - Sélectionner ensuite les différents tests et valider,
 - Placer les tubes des échantillons à analyser tout en les débouchant sur les portoirs correspondants,
 - Placer ensuite les portoirs dans la chambre d'échantillon (dans la machine),
 - Enfin cliquer sur l'icône Démarrer pour réaliser les analyses.
-
- **La transmission des résultats** est réalisée manuellement de l'automate au logiciel AGMSOFT-v-10.

2.7.3.2. Mode opératoire du semi-automate BIOLAB SOLEA v4

❖ **Principe** : coagulomètre

C'est une technique basée sur la mesure du temps de coagulation du sérum.

❖ **Réalisation de l'analyse** :

- Allumer l'appareil en appuyant sur l'interrupteur "Power On",
- Insérer les paramètres d'allumage demandés
- Appuyer sur le bouton « **Reset** » pour initialiser,
- Appuyer ensuite sur le bouton « **Test** » pour choisir le test à effectuer (fibrinogène = Fibr 1/10)
- Après avoir effectué la calibration, nous préparons l'échantillon à analyser,
- Distribuer les billes et l'échantillon à analyser dans les cuvettes d'incubation
- Ensuite placer les cuvettes dans les puits d'incubation puis appuyer sur la cuvette pour déclencher automatiquement l'incubation (voyant rouge s'allume) en même temps que le réactif est placé dans le puits de réactif,
- A la fin de l'incubation (alarme), retirer les cuvettes des puits d'incubation et placer dans les puits de lecture.
- La lecture est effectuée automatiquement par l'ajout du réactif,
- Enfin les résultats apparaissent sur les **Channels** correspondant au puits de lecture.

2.7.4. Validation des résultats

La validation technique est réalisée grâce aux échantillons contrôles normales et pathologiques qui sont passés régulièrement en début de série (ABX PENTRA C400) ou selon la courbe d'étalonnage préétablie (biolab solea).

La validation biologique est assurée par un médecin biologiste qui vérifie régulièrement la validité des résultats dans le contexte clinique.

2.8. Analyse des résultats

Après le recueil des données ; l'analyse a été faite à l'aide des logiciels statistiques, SPSS-IBM v25 et Microsoft Excel 2016. Un contrôle pendant la saisie et après la saisie a permis de nettoyer les incohérences dans la base de données. Le traitement de texte a été fait par Microsoft Word 2016. Les pourcentages, les valeurs moyennes, les valeurs maximales et minimales, et l'écart type ont été calculés. La comparaison entre la variation des paramètres étudiés a été faite par le test ANOVA avec un seuil de signification $p < 0.05$. Les résultats ont été représentés sous formes de tableaux et de figures.

2.9. Considérations Ethique et Administrative :

2.9.1. Considération éthique

Après le consentement éclairé des patients pour la sélection dans l'étude, la confidentialité des données est assurée par la sécurisation de leurs dossiers.

2.9.2. Respect des références bibliographiques

Les textes des références bibliographiques n'ont pas fait l'objet de modification. La propriété intellectuelle des auteurs de nos références bibliographiques a été respectée.

3. RESULTATS

Pendant la période d'étude il y a eu 502 hospitalisations dans le service de médecine. Nous avons enregistré environ 51 patients atteints d'AOMI soit une prévalence de **10%**.

3.1. Etude descriptive de la population

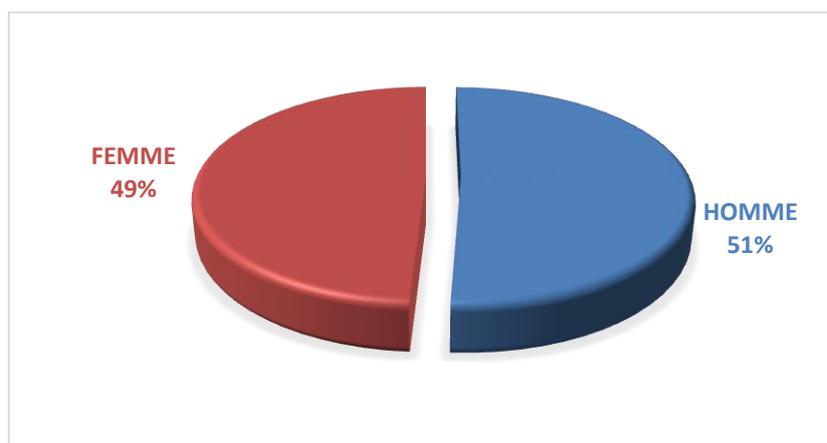


Figure 12: Répartition des patients selon le sexe

Notre population était constituée de 51% d'homme soit un sex-ratio de 1,04 en faveur des hommes.

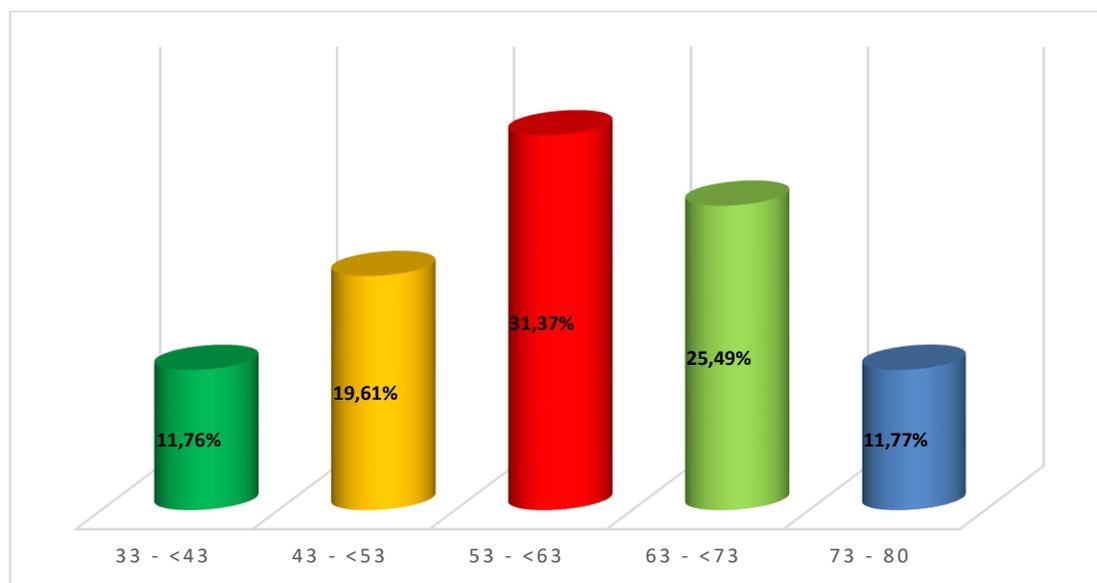


Figure 13: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

La tranche d'âge de 53 à 63 ans représentait 31,37 % avec un âge moyen de $58,63 \pm 11,52$ ans.

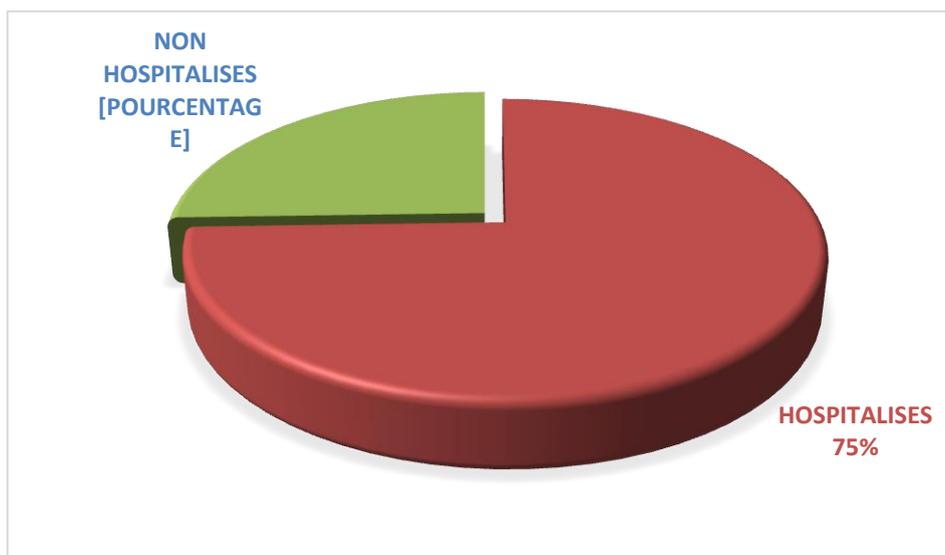


Figure 14: Répartition des patients selon leurs modes d'admission

Soixante-quinze pourcents (75%) des patients étaient hospitalisés dans notre étude.

Tableau IX: Répartition des patients en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC)

IMC	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)	OBSERVATION
<18,5	5	9,80 %	Maigreur
18,5 - <25	29	56,86 %	Poids idéal
25 - <30	13	25,49 %	Surpoids
30 - <35	2	3,92 %	Obésité modérée
35 - <40	2	3,92 %	Obésité sévère
TOTAL	51	100,00 %	

Dans notre étude la majorité des patients avaient un IMC normal soit 56,86% des cas.

L'IMC moyen était de $23,41 \pm 4,70$ kg/m² dans la population générale.

Tableau X: Répartition des patients en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire

FACTEURS DE RISQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Age > 55 ans	35	68,63
Tabagisme	18	35,29
Sédentarité	22	43,14
Obésité	17	33,33
Diabétique	48	94,12
HTA	27	52,94
Dyslipidémie	24	47,06

Dans notre étude 94,12% des patients étaient diabétiques.

Tableau XI: Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution du diabète

DUREE DU DIABETE (année)	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
- <5	11	22,92
5 - <10	16	33,33
10 - <15	15	31,25
15 - <20	4	8,33
>20	2	4,17
TOTAL	48	100%

La durée d'évolution de 5 à 10 ans était la plus représentée avec 33,33% de cas.

La durée moyenne d'évolution était de $9,00 \pm 6,72$ ans dans la population générale.

Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la durée d'évolution de l'HTA

DUREE DE L'HTA (année)	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
0 - <5	9	33.33
5 - <10	10	37.04
10 - 15	8	29,63
TOTAL	27	100%

La durée d'évolution de 5 à 10 ans était le plus représentée avec 37.04% de cas.

La durée moyenne d'évolution était de $6,41 \pm 3,92$ ans dans la population générale.

Tableau XIII: Répartition des patients selon les signes cliniques de l'AOMI

SIGNES CLINIQUES AUX MI	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Douleur à la marche	14	27,45
Douleur au repos	15	29,41
Gangrène	8	15,69
Ischémie	17	33,33
Œdème	22	43,14
Plaie du pied	42	82,35

Dans notre étude 82,35% des patients avaient des plaies du pied.

Tableau XIV: Répartition selon les germes isolés au niveau de la plaie du pied

GERME DE LA PLAIE	NOMBRE	POURCENTAGE
<i>Acinetobacter sp</i>	1	2,22 %
<i>Citrobacter rodentium</i>	1	2,22 %
<i>Escherichia coli</i>	10	22,23 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	35,56 %
<i>Proteus mirabilis</i>	4	8,89 %
<i>Proteus penneri</i>	1	2,22 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4,44 %
<i>Serratia marcescens</i>	2	4,44 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	17,78 %
TOTAL	45	100,00 %

Le germe le plus fréquemment isolé au cours de l'infection de la plaie du pied chez nos patients était *Klebsiella pneumoniae* soit 35,56% des cas.

Tableau XV: Répartition de patients en fonction de l'Index de Pression Systolique (IPS)

IPS	NOMBRE	POURCENTAGE (%)	OBSERVATION
0,75-0,90	3	5,88	AOMI bien compensée
0,40-0,75	6	11,76	AOMI peu compensée
<0,40	42	82,35	Retentissement sévère
TOTAL	51	100	

La majorité de nos patients avaient un IPS <0,40, soit 82,35 % avec un retentissement sévère.

Tableau XVI: Répartition selon le résultat de l'échographie doppler des membres inférieurs

RESULTAT	NOMBRE	POURCENTAGE (%)
Epaissement pariétal diffus avec présence de plaque punctiformes sur les parois artérielles	7	13,73
Médiacalcosse diffuse sans valeur sténosante	12	23,53
Occlusion totale	3	5,89
Plaque d'athérome calcifiée avec médiacalcosse diffuse sans valeur sténosante	17	33,33
Plaque d'athérome simple	5	9,80
Plaque sténosante pré-occlusive avec ischémie périphérique	5	9,80
Thrombose partielle	2	3,92
Total	51	100,0

Dans notre étude 33,33% des patients avaient des plaques d'athéromes calcifiées avec médiacalcosse diffuse sans valeur sténosante à l'échographie doppler des membres inférieurs.

Tableau XVII: Répartition selon le résultat de l'angiographe des membres inférieurs

RESULTAT	NOMBRE	POURCENTAGE (%)
Occlusion de la fémorale superficielle avec perméabilité en aval par les collatérales	4	11,77
Sténose de la fémorale superficielle	11	32,35
Occlusion des artères jambières	6	17,65
Occlusion poplitée	3	8,82
Sténose des artères jambières	8	23,53
Sténose du trépied fémorale	2	5,88
TOTAL	34	100

Dans notre études 32,35% des patients ayant effectué l'angiographe, avaient des sténoses au niveau de la fémorale superficielle.

Tableau XVIII: Répartition des patients en fonction des stades de l'AOMI selon Leriche et Fontaine

STADES DE L'AOMI	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
STADE II	3	5,88
STADE III	6	11,77
STADE IV	42	82,35
TOTAL	51	100

Le stade IV de la classification de Leriche et fontaine était le plus représentée avec 82,35% de l'effectif total de notre étude.

Tableau XIX: Répartition des patients en fonction des valeurs de la CRP

CRP (mg/L)	EFFECTIF	POURCENTAGES
CRP - <6	4	7,84 %
6 - < CRP	47	92,16 %
TOTAL	51	100,00 %

Dans la population générale 92,16% de nos patients avaient une CRP élevée.

La CRP moyenne était de $109,05 \pm 70,34$ mg/L dans la population générale.

Tableau XX: Répartition des patients en fonction du taux de fibrinogène (Fib)

FIBRINOGENE (g/L)	EFFECTIF	POURCENTAGES
Fib - <2	2	3,92 %
2 - 4	32	62,75 %
4 - < Fib	17	33,33 %
TOTAL	51	100,00 %

Dans notre étude 62,75% de la population générale avait un taux de fibrinogène normal et seulement 33,33% des patients avaient un taux élevé.

Le taux moyen de fibrinogène était de $3,40 \pm 1,31$ g/L dans la population générale.

Tableau XXI: Répartition des patients en fonction des valeurs de la vitesse de sédimentation (VS)

VS (mm)	EFFECTIF	POURCENTAGE
VS - <7	3	5,88%
7- < VS	48	94,12%
TOTAL	51	100%

Dans notre étude 94,12% de nos patients avaient une vitesse de sédimentation élevée.

La vitesse moyenne de sédimentation était de $57,90 \pm 35,58$ mm dans la population générale.

3.2. Etude analytique

3.2.1 CRP

Tableau XXII: Répartition de la CRP moyenne en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).

FDRCV		PATIENT	CRP MOYENNE (mg/L)	P
Tabagisme	Oui	18	97,97±70,18	0,14
	Non	33	115,10±70,76	
Sédentarité	Oui	22	114,40±72,64	0,004
	Non	29	104,99±69,56	
Diabète	Oui	48	114,87±68,29	0,01
	Non	03	15,89±15,72	
HTA	Oui	27	115,91±69,93	0,46
	Non	24	101,32±71,48	
Dyslipidémie	Oui	24	95,23±71,51	0,03
	Non	27	121,34±68,25	
Obésité	Oui	17	92,56±72,85	0,24
	Non	34	117,30±68,65	

Dans notre étude il y a une corrélation significative entre la variation de la CRP moyenne et la présence des facteurs de risque tel que la sédentarité, le diabète et la dyslipidémie ($p < 0.05$).

Tableau XXIII: Répartition de la CRP moyenne en fonction de la tranche d'âge

AGE (année)	CRP (mg/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
33 - <43	6	78,05	56,83	12,43	174,11
43 - <53	10	128,33	67,40	43,80	269,59
53 - <63	16	83,30	57,72	2,08	198,32
63 - <73	13	132,84	86,58	2,19	269,10
73 - 80	6	154,04	61,48	36,95	206,94
$p < 0,0001$					

Dans notre étude, il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la CRP moyenne et la variation de la tranche d'âge avec $p < 0,0001$.

Tableau XXIV: Répartition de la CRP moyenne en fonction du sexe

SEXE	CRP (mg/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
F	25	112,01	77,94	2,19	269,59
M	26	106,20	63,60	2,08	243,24
p=0,77					

Il n'y a pas de différence significative entre la variation de la CRP moyenne entre les deux sexes avec p=0,77.

Tableau XXV: Répartition de la CRP moyenne en fonction de la durée d'évolution du diabète

DUREE DU DIABETE (année)	CRP (mg/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	11	77,08	75,52	2,08	269,59
5 - <10	16	111,70	52,33	5,09	204,61
10 - <15	15	120,23	77,84	2,19	269,10
15 - <20	4	157,03	75,70	87,30	243,24
>20	2	131,78	42,33	89,45	174,11
p<0,0001					

Il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la CRP moyenne et l'évolution du diabète avec p<0,0001.

Tableau XXVI: Répartition de la moyenne de la CRP en fonction de la durée d'évolution de l'HTA

DUREE DE L'HTA (année)	CRP (mg/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	9	102,46	67,13	2,08	269,59
5 - <10	10	123,31	90,31	2,19	269,10
10 - 15	8	171,90	36,04	36,95	243,24
p<0,0001					

Il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la CRP moyenne et l'évolution de l'hypertension artérielle avec $p<0,0001$.

Tableau XXVII: Répartition de la CRP moyenne en fonction du stade de l'AOMI

STADES D'AOMI DE LERICHE-FONTAINE	CRP (mg/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
STADE II	3	21,66	7,43	2,08	36,00
STADE III	6	61,44	47,69	2,39	128,65
STADE IV	42	122,43	67,86	2,19	269,59
p<0,0001					

La CRP moyenne augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI de la classification de Leriche-Fontaine de façon significative avec $p<0,0001$.

3.2.2 Fibrinogène

Tableau XXVIII: Répartition du taux de fibrinogène moyen en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).

FDRCV		PATIENT	FIBRINOGENE MOYEN (g/L)	P
Tabagisme	Oui	18	3,26±1,21	0,07
	Non	33	3,48±1,36	
Sédentarité	Oui	22	3,48±1,57	0,03
	Non	29	3,34±1,10	
Diabète	Oui	48	3,46±1,31	0,03
	Non	03	2,38±0,44	
HTA	Oui	27	3,44±1,44	0,78
	Non	24	3,34±1,16	
Dyslipidémie	Oui	24	3,18±1,19	0,02
	Non	27	3,59±1,40	
Obésité	Oui	17	3,61±0,98	0,42
	Non	34	3,29±1,44	

Parmi les FDRCV de notre étude, il existe une corrélation significative entre le taux moyen de fibrinogène et la sédentarité, le diabète et la dyslipidémie.

Tableau XXIX: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la tranche d'âge

AGE (année)	FIBRINOGENÈ (g/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
33 - <43	6	3,34	1,46	2,10	5,60
43 - <53	10	3,41	1,05	2,00	4,80
53 - <63	16	3,02	0,84	1,90	4,45
63 - <73	13	4,30	1,71	2,01	8,60
73 - 80	6	2,58	0,47	1,95	3,20
p<0,0001					

Il y a une corrélation significative entre l'augmentation du taux moyen de fibrinogène et la variation de la tranche d'âge avec $p<0,0001$.

Tableau XXX: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction du sexe

SEXE	FIBRINOGENE (g/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
F	25	3,42	1,41	2,00	8,60
M	26	3,37	1,22	1,90	5,60
p=0,88					

Il n'y a pas de différence significative dans la variation du taux moyen de fibrinogène entre les deux sexes avec p=0,88.

Tableau XXXI: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la durée d'évolution du diabète

DUREE DU DIABETE (année)	FIBRINOGENE (g/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	11	3,30	1,15	1,90	5,60
5 - <10	16	3,41	0,88	1,95	4,72
10 - <15	15	3,78	1,75	2,01	8,60
15 - <20	4	2,84	1,51	2,01	5,11
>20	2	2,21	0,11	2,10	2,32
p<0,0001					

Le taux moyen de fibrinogène augmente avec la durée d'évolution du diabète avec une corrélation significative (p<0,0001).

Tableau XXXII: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction de la durée d'évolution de l'HTA

DUREE DE L'HTA (année)	FIBRINOGENE (g/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	9	3,26	1,07	1,90	5,60
5 - <10	10	3,82	1,97	2,01	8,60
10 - 15	8	4,15	1,14	1,95	5,11
p<0,0001					

Dans notre étude, il y a une corrélation significative entre l'augmentation du taux moyen de fibrinogène et l'évolution de l'hypertension artérielle avec $p<0,0001$.

Tableau XXXIII: Répartition du taux moyen de fibrinogène en fonction du stade de l'AOMI

STADES D'AOMI DE LERICHE-FONTAINE	FIBRINOGENE (g/L)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
STADE II	3	2,37	0,24	2,12	2,79
STADE III	6	2,82	1,08	1,90	4,95
STADE IV	42	3,54	1,34	1,95	8,60
p<0,0001					

La moyenne du taux de fibrinogène augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI dans notre étude de façon significative $p<0,0001$.

3.2.3 Vitesse de sédimentation

Tableau XXXIV: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).

FDRCV		PATIENT	VS MOYENNE (mm)	P
Tabagisme	Oui	18	53,67±29,10	0,08
	Non	33	60,21±38,90	
Sédentarité	Oui	22	63,82±38,12	0,02
	Non	29	53,41±33,51	
Diabète	Oui	48	60±35,03	0,04
	Non	03	25±32,92	
HTA	Oui	27	68,22±33,48	0,02
	Non	24	46,29±34,92	
Dyslipidémie	Oui	24	53,67±30,50	0,01
	Non	27	61,67±39,76	
Obésité	Oui	17	58,35±36,41	0,95
	Non	34	57,68±35,72	

Parmi les FDRCV de notre étude, il existe une corrélation significative entre la variation de la vitesse moyenne de sédimentation et la sédentarité, le diabète, hypertension artérielle et la dyslipidémie.

Tableau XXXV: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la tranche d'âge

AGE (année)	VS (mm)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
33 - <43	6	39,66	33,13	5,00	100,00
43 - <53	10	68,40	28,16	41,00	120,00
53 - <63	16	49,37	40,37	4,00	130,00
63 - <73	13	52,30	26,26	13,00	110,00
73 - 80	6	106,10	33,50	49,00	125,00
p<0,0001					

Dans notre étude, il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la vitesse moyenne de sédimentation et l'augmentation de la tranche d'âge avec p<0,0001.

Tableau XXXVI: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction du sexe

SEXE	VS (mm)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
F	25	61,28	39,01	4,00	130,00
M	26	54,65	32,38	5,00	120,00
p=0,51					

Il n'y a pas de différence significative de la vitesse moyenne de sédimentation entre les deux sexes avec p=0,51.

Tableau XXXVII: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la durée d'évolution du diabète.

DUREE DU DIABETE (année)	VS (mm)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	11	41,64	31,66	4,00	100,00
5 - <10	16	64,43	33,07	14,00	120,00
10 - <15	15	59,53	38,77	13,00	130,00
15 - <20	4	93,25	26,93	65,00	125,00
>20	2	36,5	12,5	24,00	49,00
p<0,0001					

Dans notre étude, il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la vitesse moyenne de sédimentation et l'évolution du diabète avec p<0,0001.

Tableau XXXVIII: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction de la durée d'évolution d'HTA

DUREE DE L'HTA (année)	VS (mm)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
- <5	9	53,93	37,07	4,00	125,00
5 - <10	10	53,10	29,26	14,00	110,00
10 - 15	8	79,29	33,86	39,00	130,00
p<0,0001					

Dans notre étude, il y a une corrélation significative entre l'augmentation de la vitesse moyenne de sédimentation et l'évolution de l'hypertension artérielle avec $p<0,0001$.

Tableau XXXIX: Répartition de la vitesse moyenne de sédimentation en fonction du stade de l'AOMI

STADES D'AOMI DE LERICHE-FONTAINE	VS (mm)				
	Nombre	Moyenne	Écart type	Min	Max
STADE II	3	5,50	1,41	5,00	7,00
STADE III	6	44,50	29,21	4,00	75,00
STADE IV	42	63,54	34,37	14,00	130,00
p<0,0001					

La vitesse moyenne de sédimentation augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI dans notre étude de façon significative avec $p<0,0001$.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1.Aspects Méthodologiques :

L'étude a été faite chez des patients suivis en externe ainsi que les hospitalisés des services de la chirurgie thoracique, d'endocrinologie et de médecine de l'hôpital du Mali.

Il s'agissait d'une étude prospective qui s'est déroulée de septembre 2018 à janvier 2020.

Ce travail a été réalisé dans le but d'étudier les aspects inflammatoires associés à l'athérosclérose périphérique des membres inférieures, en vue d'un dépistage précoce de la pathologie.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de certains marqueurs de l'inflammation qui pourra évoquer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse.

Principalement les marqueurs tels que :

- Les protéines de l'inflammation (CRP),
- Les fibrinogènes,
- La vitesse de sédimentation.

Surtout leur corrélation avec la maladie athéromateuse.

Et aussi avec :

- Les facteurs de risque non modifiables tels que l'âge, le sexe
- Les facteurs de risque modifiables tel que l'obésité, le tabagisme, le diabète et l'HTA

Nous avons recruté à cet effet 51 patients.

4.2. Les limites de notre travail :

Notre étude présente cependant quelques limites qui sont :

- La petite taille de l'échantillon
- La non-collaboration de certains médecins pour la prescription des bilans indispensable à l'étude,
- Les difficultés économiques qui n'ont pas permis à certains patients de doser nos marqueurs de l'inflammation,
- Le coût élevé des examens complémentaires (l'échographie doppler des membres inférieurs, l'angioscanner)
- La perte de vue des patients dans le suivi.

Toutefois, notre étude permet une première approche de la prédiction de l'AOMI à travers la variation des marqueurs de l'inflammation en fonction des facteurs de risque associés à la maladie athéromateuse et ses stades d'évolution.

4.3. Caractéristiques de la population d'étude :

Pendant la période d'étude il y a eu 502 hospitalisations dans le service de médecine.

Nous avons enregistré environ 51 patients atteints d'AOMI soit une prévalence de **10%**.

4.3.1. Le sexe

La répartition de nos patients selon le sexe, a montré une prédominance du sexe masculin (51%) par rapport au sexe féminin (49%) avec un sex-ratio de 1,04.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de **SELMA et RIMA (2016)** en Algérie qui avaient trouvé 76,67% pour le sexe masculin et 23,33% pour le sexe féminin [130].

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs touche environ 1% de la population soit 600 000 personnes en France. Elle concerne 4 fois plus l'homme que la femme.

Par contre l'étude de **Désormais et al. En 2014** a trouvé parmi 1871 participants une prévalence de l'AOMI plus élevée chez les femmes (62%) que chez les hommes [8], ce qui est discordant avec nos résultats.

Il est à noter que la différence entre les deux sexes peut être expliquée par l'élévation de la prévalence du tabac chez les hommes.

4.3.2. L'âge

Dans notre étude la tranche d'âge de 53 à 63 ans était la plus représentée avec 31,37 % de cas et l'âge moyen de la population générale était de 58,63±11,52 ans.

L'âge moyen des hommes (59,56 ans) était supérieur à celui des femmes (57,96 ans).

Nos résultats sont inférieurs à ceux de l'étude de **Désormais et al. En 2014** qui a trouvé un âge moyen de 73ans et affirma que la prévalence de l'AOMI augmente avec l'âge à 10,9 %, 14,9 %, 15,1 % et 22,2 % pour des tranches d'âge de 65–69, 70–74, 75–79, 80+ ans (p<0,01) [8].Ceux-ci pourraient s'expliquer par le fait que notre âge moyen (58,63 ans) représentait l'âge adulte (vieux) dans notre contexte compte tenu de l'espérance et le niveau de vie de nos patients.

Selon une étude, Avant 65 ans, le nombre d'hommes atteints d'AOMI est supérieur aux femmes. Alors qu'après 75 ans, le nombre de Femmes malades est supérieur à celui des hommes[131].

4.3.3. Les manifestations cliniques

Dans notre étude 82,35% de nos patients ont été dépistés au stade IV de la classification de Leriche et Fontaine.

Nos résultats sont très supérieurs à ceux de **Bélaye en 2014** qui a dépisté 8% de patients au stade IV de la classification de Leriche et Fontaine et que la majorité de ses patients étaient dépisté au stade asymptomatique[132].

Ceci s'explique par le fait que la majorité de nos patients étaient vu au stade tardif de la maladie.

La fréquence la plus élevée des plaies du pied (**82,35%**) était constatée et le germe le plus fréquemment isolé au cours de l'infection de ces plaies du pied était le *Klebsiella pneumoniae* (35,56%) suivi de l'*Escherichia coli* (22,23%).

Auteurs	Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli
DIARRA[133]	19,15%	14,89%
DEMBELE[134]	32%	20%
COULIBALY[135]	9,67%	6,45%

Concernant notre étude la forte présence de *Klebsiella* au niveau du pied s'explique par le fait que c'est une bactérie commensale du tube digestif de l'homme très rependu dans la nature. On les trouve dans l'eau, le sol et la poussière, donc il est isolé au niveau cutanéomuqueux suite à une contamination.

4.3.4. L'indice de masse corporelle (IMC)

Dans notre étude, la moyenne de l'IMC était de $23,41 \pm 4,70$ kg/m² avec des extrêmes de 15,19 et 36,71 kg/m² ; 9,80% présentaient une maigreur, 56,86% avaient un poids idéal, 25,49% étaient en surpoids, 3,92% présentaient une obésité modérée et sévère. De façon générale, en moyenne nos résultats sont inférieurs à ceux de **SELMA et RIMA en 2016** qui avaient trouvé une moyenne de $26,44 \pm 4,86$ kg/m² [130] et à ceux de Bélaye avec un IMC moyen de $27,8 \pm 5,5$ kg/m²[132].

L'obésité reste un "facteur de risque" très discuté. Les études menées montrent des résultats souvent contradictoires. Cependant, l'obésité peut en elle-même avoir des effets néfastes car elle favorise certains facteurs de risque : diabète, hypertension artérielle, anomalies des lipides [136].

4.3.5. Le tabagisme

La prévalence du tabagisme (actuel ou arrêté il y a moins de 3 ans) était de 35,29%.

Nos résultats sont inférieurs à ceux de **SELMA ET RIMA** qui ont trouvé une prévalence de 40%**[130]** et de Abadi en 1998 qui a trouvé une prévalence de 61% d'hommes fumeurs**[137]**.

Nos sujets fumeurs étaient exclusivement de sexe masculin. L'aspect culturel de notre société expliquerait l'absence de femmes dans cette série. Il n'est pas admis à une femme de fumer dans la culture africaine (au Mali).

Selon des données récentes de la littérature, le tabagisme est un facteur de risque important de l'AOMI avec une augmentation de l'incidence de l'AOMI de 44% en cas de tabagisme actif **[138]**.

Dans l'étude Health Professionals Follow-up, le tabagisme s'est avéré être associé à une augmentation de l'incidence de l'AOMI même 20 ans après sevrage et cela malgré une diminution de cette influence 10 ans après l'arrêt**[139]**.

Le patient tabagique double son risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans**[67]** et plus particulièrement de l'AOMI pour laquelle il est en même temps facteur de risque et facteur aggravant. La relation entre tabagisme et AOMI est connue depuis de nombreuses années. C'est l'étude de **Framingham [75]** qui a mis en évidence les corrélations épidémiologiques les plus fortes avec un risque d'AOMI multiplié par 3 chez les fumeurs.

Le risque de développer une AOMI chez un patient fumeur est 4 fois supérieur au risque des non-fumeurs. Ce risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées. Le nombre de paquet-année est en lien avec la sévérité de la maladie, le risque d'amputation et la mortalité**[3]**.

4.3.6. La sédentarité

Dans notre étude 43,14% des patients étaient sédentaires.

Une telle prévalence s'explique par le fait de l'augmentation du phénomène de l'urbanisation. En milieu urbain le déplacement de patients se fait par des engins motorisés réduisant les efforts physiques. Aussi la majorité de nos patients était des personnes à la retraite.

4.3.7. Le diabète

Concernant notre étude la prévalence de l'AOMI est plus élevée chez les diabétiques que chez les non diabétiques soient 94,12% de nos patients étaient diabétiques. La durée moyenne d'évolution était de $9,00 \pm 6,72$ ans.

Nos résultats concordent avec ceux de **SELMA et RIMA en 2016** avec 92,86% [130], et supérieur à ceux de Bélaye en 2014 avec 63,4% dans sa population globale[132].

D'après une étude menée au Mali par NGUELE Bernadette **Oliva** [10] dans le service de médecine de l'hôpital du Mali sur une population diabétique, 73,21% présentaient une AOMI.

De façon générale, nos résultats rejoignent la littérature qui montre que le diabète est un facteur de risque potentiel de l'AOMI.

L'incidence de l'artériopathie périphérique chez le patient diabétique est 4 fois plus élevée que celle du sujet non diabétique, et s'augmente progressivement avec l'âge et la durée d'évolution du diabète[72,140]. Son évolution est plus sombre chez les sujets diabétiques. Les sujets diabétiques avec AOMI sont 5 fois plus à risque d'amputation que les sujets AOMI non diabétiques et présentent une mortalité 3 fois plus élevée [138].

Beks P et al., (1995) ont montré que, plus le diabète est grave et sa durée prolongée, plus la corrélation avec l'AOMI est forte [141].

4.3.8. L'hypertension artérielle (HTA)

Dans notre étude, nous retrouvons l'hypertension artérielle chez 52,94% de nos malades. La durée moyenne d'évolution de l'HTA était de $6,41 \pm 3,92$ ans dans la population générale.

Nos résultats sont proches à ceux de **SELMA ET RIMA** qui ont trouvé une prévalence d'HTA de 46,43% dans leur étude[130] et inférieurs à ceux de **Bélaye** qui a trouvé 88,4% de patients hypertendus[132].

L'étude de Framingham a fait la démonstration la plus convaincante d'un lien fort entre l'hypertension artérielle et l'AOMI. La présence d'une hypertension augmentait de 2,5 à 4 fois le risque de claudiquer, avec un risque qui augmentait proportionnellement au degré de sévérité de l'HTA [3].

Le rôle de l'HTA dans la survenue d'une artériopathie des membres inférieurs a été démontré par **Séka [142]** en Côte d'Ivoire et par **Pell et Alonzo [143]**.

D'autres études trouvent qu'il existe une association significative entre HTA et AOMI, avec un odds ratio variant de 1,32 dans l'étude Rotterdam [144] à 2,2 retrouvé par **Murabito [145]**.

4.3.9. La dyslipidémie

Dans notre étude 47,06% des patients présentaient une dyslipidémie.

Nos résultats sont proches à ceux de **Bélaye en 2014**, qui a trouvé une prévalence de 45,1% de patient présentant une dyslipidémie[132].

Nos résultats montrent l'implication significative des cholestérols dans la maladie athéromateuse.

Ces résultats sont soutenus par la littérature :

L'augmentation du taux de cholestérol total est associée à une augmentation d'incidence de la claudication[146]

Les études Whitehall et Speedwell Prospective Heart ont retrouvé une corrélation entre le taux de LDL cholestérol et l'existence de l'AOMI [147].

L'étude de Framingham, a montré que le taux de cholestérol total était un facteur prédictif de survenue d'une claudication des membres inférieurs dans chaque groupe d'âge, de 45 à 74 ans [75].

4.3.10. La protéine C-Réactive (CRP)

Dans la population générale 92,16% des patients avait une CRP élevée avec une CRP moyenne de $109,05 \pm 70,34$ mg/L.

Nos résultats sont très supérieurs à ceux de **SELMA ET RIMA** qui ont trouvé une moyenne de la CRP de $14,87 \pm 16,38$ mg/L et avec une augmentation plus marquée chez les femmes [130] comme dans notre étude.

Cette différence est du certainement au dépistage tardif de la majorité de nos malades qui sont vus au stade gangreneux (stade IV de la classification de Leriche-Fontaine).

On observe une augmentation de la CRP moyenne en fonction de l'âge avec $p < 0,0001$.

La CRP moyenne était plus élevée chez les patients diabétiques avec $114,87 \pm 68,29$ mg/L que chez les non diabétiques $15,89 \pm 15,72$ mg/L ($P=0,01$). Cette moyenne augmente proportionnellement avec l'évolution du diabète ($p < 0,0001$).

La CRP moyenne augmente également avec l'évolution de l'hypertension artérielle ($p < 0,0001$).

Dans notre étude la CRP moyenne augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI de la classification de Leriche-fontaine avec $p < 0,0001$.

Nos résultats sont similaires des études de :

L'étude de **Alban** en 2011 qui a montré que : la CRP, utilisée comme marqueur inflammatoire, est un élément intéressant et augmente de manière linéaire avec la sévérité de l'AOMI. De plus, une CRP élevée chez des sujets sains est un facteur de risque pour développer la maladie [148].

L'étude de Hirsch, Z.J et al, a montré que des taux élevés de CRP sont également associés à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs[3].

4.3.11. Le fibrinogène

Concernant notre étude 62,75% de la population générale avaient un taux de fibrinogène normal, seulement 33,33% avaient un taux élevé avec un taux moyen de fibrinogène de $3,40 \pm 1,31$ g/L.

Dans notre étude, on observe une augmentation du taux moyen de fibrinogène avec l'évolution de la tranche d'âge.

Le taux moyen de fibrinogène était plus élevée chez les diabétiques $3,46 \pm 1,31$ g/L que chez les non diabétiques $2,38 \pm 0,44$ g/L avec $p=0,03$. Cette moyenne augmente avec l'évolution du diabète significativement ($p<0,0001$).

Le taux moyen de fibrinogène augmente avec l'évolution de l'hypertension artérielle ($p<0,0001$).

Le taux moyen de fibrinogène augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI dans notre étude avec $p<0,0001$.

Nos résultats sont inférieurs à ceux de SELMA ET RIMA qui ont trouvé un taux moyen du fibrinogène plasmatique de 5.17 ± 3.61 g/L [130].

Ceux-ci pourraient s'expliquer par notre faible taux d'échantillonnage.

Par ailleurs, SELMA ET RIMA ont constaté une variation du taux de fibrinogène selon le sexe et que les femmes ont des taux plus élevés que les hommes [130] ce qui concorde avec notre étude.

Nos résultats confirment le lien fort entre le fibrinogène et l'AOMI. Ceci est en accord avec l'ensemble des données de la littérature qui ont montré que chez une population d'athéropathes il existe une corrélation des taux de fibrinogène avec l'extension de la maladie artérielle périphérique [149,150].

4.3.12. La vitesse de sédimentation

Dans notre étude 94,12% de la population générale avait une vitesse de sédimentation élevée avec une moyenne de $57,90 \pm 35,58$ mm.

La vitesse moyenne de sédimentation augmente progressivement avec l'âge $p < 0,0001$.

Elle était plus élevée chez les diabétiques $35,03 \pm 4,00$ mm que chez les non diabétiques $32,92 \pm 5,00$ mm avec $p = 0,04$. Cette moyenne augmente avec l'évolution du diabète.

La vitesse moyenne de sédimentation était plus élevée chez les hypertendus $68,22 \pm 33,48$ mm que chez les non hypertendus $46,29 \pm 34,92$ mm avec $p = 0,02$. Cette moyenne augmente avec l'évolution de l'hypertension artérielle.

La vitesse moyenne de sédimentation augmente proportionnellement avec le stade de l'AOMI dans notre étude avec $p < 0,0001$.

5. CONCLUSION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une maladie très prévalente et grave. Sa morbidité est importante, elle représente donc un problème de santé publique majeure.

Son début étant asymptomatique, elle évolue à travers quatre étapes (Leriche-fontaine) corrélée à un degré d'inflammation selon la gravité de la maladie athéromateuse.

Cependant le dosage des marqueurs de l'inflammation tel que la Protéine-C Réactive (CRP), la vitesse de sédimentation et le taux plasmatique de fibrinogène chez les patients atteints d'AOMI, pourraient ouvrir une nouvelle perspective dans le dépistage et le traitement précoce de la maladie athéromateuse.

6. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, quelques recommandations peuvent être tirées et adressées à l'ensemble des acteurs du système de santé national.

Aux autorités :

- Lancer des campagnes de sensibilisation sur les facteurs de risque de l'AOMI et les dangers qui peuvent en découler.
- D'organiser des séances de dépistage de l'AOMI en faveur des facteurs de risque.
- D'équiper les plateaux techniques pour une prise en charge efficace de la maladie.

Aux chercheurs :

- Poursuivre le présent travail sur un plus grand nombre de patients en vue de trouver des chiffres représentatifs de l'ampleur de l'AOMI dans la population Malienne.
- Allouer des fonds nécessaires à l'exécution des études de recherche.

Aux praticiens :

- Inclure les marqueurs de l'inflammation (CRP, Fibrinogène et VS) dans les bilans de dépistage des patients athéromateux afin de référer à temps les patients vers les services spécialisés.

Aux patients :

- Se faire consulter à temps en cas de moindre signe clinique ou ayant des facteurs de risque de la maladie athéromateuse.

RESUME DE LA THESE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse est une pathologie grave de par son pronostic local et général.

Objectif : Etudier les variations des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP, VS, Fibrinogène) dans l'évolution de l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une étude prospective de septembre 2018 à janvier 2020 au laboratoire de l'hôpital du Mali, pour doser certains marqueurs de l'inflammation tel que la protéine C-Réactive (ABX Pentra C400); le fibrinogène (semi-automate BIO SOLEA 4) et la vitesse de sédimentation (SEDIMAT™ 15 PLUS) chez les patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) confirmée par échographie doppler des membres inférieurs et/ou par un IPS (indice de pression systolique) en considération de leurs états cliniques. Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats : Nous avons inclus 51 patients dans notre étude dont 75% étaient hospitalisés.

La prévalence de l'AOMI était de 10%, plus fréquente chez les hommes (51 %) et augmente avec l'âge avec un âge moyen de $58,63 \pm 11,52$ ans.

Le diabète est considéré comme le premier facteur de risque de l'AOMI avec une incidence de 94,12% une durée moyenne d'évolution de $9,00 \pm 6,72$ ans, suivi respectivement de l'hypertension artérielle (52,94% avec une durée moyenne d'évolution de $6,41 \pm 3,92$ ans), la dyslipidémie (47,06%), la sédentarité (43,14%), le tabagisme (35,29%) et l'obésité (33,33% avec un IMC moyen de $23,41 \pm 4,70$ kg/m²) dans la population générale.

La prévalence élevée des plaies du pied était constatée avec 82,35% de cas et le germe le plus fréquemment isolé au niveau de ces plaies était *Klebsiella pneumoniae* soit 35,56% des cas suivie de *Escherichia coli* (22,23%).

Nos patients (82,35%) étaient vus au stade IV de la classification de Leriche et Fontaine.

La CRP (moyenne= $109,05 \pm 70,34$ mg/L) tout comme le fibrinogène (taux moyen= $3,40 \pm 1,31$ g/L) et la vitesse de sédimentation (moyenne= $57,90 \pm 35,58$ mm) ; étaient plus élevées chez la femme, augmentent proportionnellement avec l'âge et significativement avec le stade d'évolution de l'AOMI.

Conclusion : Notre étude confirme le lien fort entre les marqueurs de l'inflammation et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Mots clés : CRP - Fibrinogène - VS - athérosclérose - AOMI.

SUMMARY OF THE THESIS

Obliterating arterial disease of the lower limbs of atheromatous origin is a serious pathology due to its local and general prognosis.

Objective: To study the variations of biological markers of inflammation (CRP, VS, Fibrinogen) in the course of peripheral atherosclerosis of the lower limbs in the laboratory of the hospital in Mali.

Materials and method: We carried out a prospective study from September 2018 to January 2020 in the laboratory of the hospital in Mali, to assay certain markers of inflammation such as the C-Reactive protein (ABX Pentra C400); fibrinogen (semi-automatic BIO SOLEA 4) and sedimentation rate (SEDIMAT™ 15 PLUS) in patients with arterial occlusive disease of the lower limbs (PADI) confirmed by Doppler ultrasound of the lower limbs and / or by IPS (index of systolic pressure) in consideration of their clinical conditions. Our data was entered on Microsoft Office 2016 software and the analysis was performed on SPSS 25.0 and Microsoft Excel 2016.

Results: We included 51 patients in our study, 75% of whom were hospitalized. The prevalence of PAD was 10%, more common in men (51%) and increased with age with a mean age of 58.63 ± 11.52 years.

Diabetes is considered to be the first risk factor for PAD with an incidence of 94.12% an average duration of progression of 9.00 ± 6.72 years, followed respectively by arterial hypertension (52.94% with an average duration of evolution of 6.41 ± 3.92 years), dyslipidemia (47.06%), sedentary lifestyle (43.14%), smoking (35.29%) and obesity (33.33% with an average BMI of 23.41 ± 4.70 kg/m²) in the general population.

The high prevalence of foot wounds was observed with 82.35% of cases and the most frequently isolated germ from these wounds was *Klebsiella pneumoniae*, ie 35.56% of cases followed by *Escherichia coli* (22.23%). Our patients (82.35%) were seen at stage IV of the Leriche and Fontaine classification.

CRP (mean = 109.05 ± 70.34 mg/L) as well as fibrinogen (mean level = 3.40 ± 1.31 g/L) and sedimentation rate (mean = 57.90 ± 35.58 mm); were higher in women, increased proportionally with age and significantly with the stage of PADI.

Conclusion: Our study confirms the strong link between markers of inflammation and arteriopathy obliterans of the lower limbs.

Keywords: CRP - Fibrinogen - VS - atherosclerosis - AOMI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Executive Board 21. Report of the Study Group on Classification of Atherosclerotic Lesions. 1958; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/86940>
2. Bonnet J. Athérosclérose. EMC - Cardiol-Angéiologie. 1 nov 2005;7(4):436-58.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery: 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. *Circulation*. 21 mars 2006;113(11):e463-654.
4. Aboyans V, Sevestre M-A, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. 28 févr 2018; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1201491>
5. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. juin 1991;20(2):384-92.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 19 sept 2001;286(11):1317-24.
7. Bocalon 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.
8. Desormais I, Aboyans V, Guerchet M, Ndamba Bandzouzi B, Mbelesso P, Marin B, Preux PM, Lacroix P. Prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population âgée, en zones urbaines et rurales de l'Afrique Centrale : étude EPIDEMCA. *J Mal Vasc*. 1 oct 2014;39(5):327.
9. AZEBAZE AP. Les artériopathies diabétiques des membres inférieurs dans le service de médecine interne de l'hôpital du Point-G [Thèse de médecine n72]. [BAMAKO]: FMPOS; 2004.
10. NGUELE BO. Dépistage de l'AOMI chez les diabétiques de type 2 : Intérêts de l'Index de Pression Systolique [Thèse de Médecine n47]. [BAMAKO]: FMOS; 2019.
11. Marchand G. Épidémiologie et facteurs de risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *Ann Cardiol Angéiologie*. 1 janv 2001;50(2):119-27.
12. Glorian M, Limon I. L'athérosclérose, une maladie inflammatoire. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2007;2007(389):43-8.

13. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):63-71.
14. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology.* nov 2007;58(5):513-22.
15. Capron L. [Inflammation and atherosclerosis]. *J Mal Vasc.* 1989;14 Suppl A:3-12.
16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 5 mars 2002;105(9):1135-43.
17. Tedgui A, Mallat Z. Athérosclérose et inflammation. *médecine/sciences.* 2001;17(2):162.
18. Beneytout JL, Vergne-Salle P, Liagre B. Les marqueurs biochimiques de l'inflammation. In: *Biochimie Medicale: Marqueurs actuels et perspectives.* Chantal Arpino. Paris; 2011. p. 99-112. (Lavoisier; vol. 2ème).
19. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 14 sept 2000;407(6801):233-41.
20. Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). *Argumentaire et Recommandations.* 2006.
21. Adeyi OS Owen Robles, Sylvia. Public Policy & the Challenge of Chronic Noncommunicable Diseases [Internet]. The World Bank; 2007. 214 p. (Directions in Development - Human Development). Disponible sur: <https://elibrary.worldbank.org/doi/abs/10.1596/978-0-8213-7044-5>
22. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 2008;372(9654):1988-96.
23. Mendis S, Puska P, Norrving B, Organization WH, Federation WH, Organization WS. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [Internet]. World Health Organization; 2011. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>
24. Gervois P, Balduyck M, Brousseau T. Maladies cardiovasculaires: marqueurs de l'athérosclérose, de la maladie coronarienne et de l'accident vasculaire cérébral. In: *Biochimie Medicale: Marqueurs actuels et perspectives.* Chantal Arpino. Paris; 2011. p. 165-80. (Lavoisier; vol. 2ème).
25. La Fédération Française de Cardiologie. FEDECARDIO | Les artères et les veines [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Le-coeur/les-arteres-et-les-veines>
26. Fitoussi M. arterite - anatomie: vascular.expert [Internet]. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <http://vascular.expert/arteritis-anatomy.html>

27. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1 sept 1995;92(5):1355-74.
28. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. janv 2005;85(1):9-23.
29. Topper JN, Gimbrone MA. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today*. janv 1999;5(1):40-6.
30. Gimbrone MA. Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *Am J Pathol*. juill 1999;155(1):1-5.
31. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 23 févr 2001;104(4):503-16.
32. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 26 juin 2007;49(25):2379-93.
33. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. mai 2000;902:230-9; discussion 239-240.
34. Liu Y, Chen BP-C, Lu M, Zhu Y, Stemerman MB, Chien S, Shyy JY-J. Shear stress activation of SREBP1 in endothelial cells is mediated by integrins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. janv 2002;22(1):76-81.
35. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 15 juin 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.
36. Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest*. 15 juin 1998;101(12):2658-64.
37. Dietrich A, Mederos y Schnitzler M, Emmel J, Kalwa H, Hofmann T, Gudermann T. N-linked protein glycosylation is a major determinant for basal TRPC3 and TRPC6 channel activity. *J Biol Chem*. 28 nov 2003;278(48):47842-52.
38. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1 déc 1997;100(11):2680-90.

39. Quehenberger O. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Molecular mechanisms regulating monocyte recruitment in atherosclerosis. *J Lipid Res.* août 2005;46(8):1582-90.
40. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science.* 15 févr 1991;251(4995):788-91.
41. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, Ferguson M, Hudkins K, Benjamin CD. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* août 1993;92(2):945-51.
42. Takei A, Huang Y, Lopes-Virella MF. Expression of adhesion molecules by human endothelial cells exposed to oxidized low density lipoprotein. Influences of degree of oxidation and location of oxidized LDL. *Atherosclerosis.* janv 2001;154(1):79-86.
43. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 19 déc 2002;420(6917):868-74.
44. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 août 1995;92(18):8264-8.
45. Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, Rosen MI, Hameedi FA, Pearsall HR, Jatlow PI, Kosten TR, Woods SW. Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. *Am J Drug Alcohol Abuse.* févr 2000;26(1):47-59.
46. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 17 avr 1998;93(2):241-52.
47. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* mai 1994;89(5):2462-78.
48. Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mai 2008;28(5):812-9.
49. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev.* juill 2004;84(3):767-801.
50. Fingerle J, Au YP, Clowes AW, Reidy MA. Intimal lesion formation in rat carotid arteries after endothelial denudation in absence of medial injury. *Arterioscler Dallas Tex.* déc 1990;10(6):1082-7.
51. Schönbeck U, Mach F, Sukhova GK, Herman M, Graber P, Kehry MR, Libby P. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol.* janv 2000;156(1):7-14.

52. Coatrieux C, Sanson M, Negre-Salvayre A, Parini A, Hannun Y, Itohara S, Salvayre R, Auge N. MAO-A-induced mitogenic signaling is mediated by reactive oxygen species, MMP-2, and the sphingolipid pathway. *Free Radic Biol Med.* 1 juill 2007;43(1):80-9.
53. Tellier E, Nègre-Salvayre A, Bocquet B, Itohara S, Hannun YA, Salvayre R, Augé N. Role for furin in tumor necrosis factor alpha-induced activation of the matrix metalloproteinase/sphingolipid mitogenic pathway. *Mol Cell Biol.* avr 2007;27(8):2997-3007.
54. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 29 avr 1993;362(6423):801-9.
55. Stiko-Rahm A, Hultgårdh-Nilsson A, Regnström J, Hamsten A, Nilsson J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* 1 sept 1992;12(9):1099-109.
56. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J.* janv 1993;69(1 Suppl):S30-7.
57. Taubman MB, Fallon JT, Schechter AD, Giesen P, Mendlowitz M, Fyfe BS, Marmur JD, Nemerson Y. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* juill 1997;78(1):200-4.
58. Tedgui A, Mallat Z. [Atherosclerotic plaque formation]. *Rev Prat.* 1 déc 1999;49(19):2081-6.
59. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation.* 22 janv 2002;105(3):297-303.
60. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol.* sept 2001;16(5):285-92.
61. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2004;24(7):1309-14.
62. Leroyer AS, Isobe H, Lesèche G, Castier Y, Wassef M, Mallat Z, Binder BR, Tedgui A, Boulanger CM. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol.* 20 févr 2007;49(7):772-7.
63. Becker F, Boissel JP, Boissier C, Bounameaux H, Camelot G, Constans J, Duboc D, et al. Les claudications intermittentes. 20 mars 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/125343>
64. Becker F, Luizy F, Baud J-M, Pichot O, SFMV 2. Standards de qualité pour la pratique des examens Doppler et écho-Doppler artériel des membres inférieurs en médecine

- vasculaire. Rapport de la Société française de médecine vasculaire (SFMV). 2 déc 2011; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/676560>
65. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco J-B, Setacci C, Cao P, de Donato G, Eckstein HH, et al. Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* déc 2011;42 Suppl 2:S4-12.
 66. Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* juin 2003;45(6):443-58.
 67. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* juill 2012;33(13):1635-701.
 68. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* oct 2013;34(39):3035-87.
 69. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med.* 18 janv 2007;356(3):213-5.
 70. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 18 avr 2006;113(15):1888-904.
 71. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* juill 2011;217(1):3-46.
 72. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* janv 2007;45 Suppl S:S5-67.
 73. Steinberg D. Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin. *Mol Nutr Food Res.* nov 2005;49(11):995-8.
 74. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* juill 2013;34(28):2159-219.

75. HAS. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléroses des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) 2006.
76. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 14 janv 1999;340(2):115-26.
77. Walter F, Riesen. Quels marqueurs biologiques de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire conseiller ? *Rev Med Suisse.* 2008;4:636-43.
78. Tillett WS, Francis T. serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 30 sept 1930;52(4):561-71.
79. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* mars 2001;158(3):1039-51.
80. Moutachakir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 mars 2017;75(2):225-9.
81. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid a protein, α 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum.* 1 janv 1990;20(3):129-47.
82. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* juin 2003;111(12):1805-12.
83. Mauris A, Morandi PA, Borghini T, Deom A. L'intérêt clinique des protéines de la phase aiguë. Fiche Tech 6 WHO [Internet]. juin 2005; Disponible sur: <https://pdfslide.us/amp/documents/crp5571ff4d49795991699d0269.html>
84. Dayer E, Bayard J, CONSILIA A, Sion. Marqueurs d'inflammation. *Caduceus Express.* mai 2006;8(5).
85. Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation.* 28 janv 2003;107(3):370-1.
86. Frigerio C, Spertini F. L'intérêt clinique des protéines de la phase aiguë. *Médecine Hygiène.* 1994;52:1706-13.
87. Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2004;17(2):95-105.
88. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* août 2001;38(2-3):189-97.
89. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Struct Lond Engl* 1993. 15 févr 1999;7(2):169-77.

90. Thiele JR, Habersberger J, Braig D, Schmidt Y, Goerendt K, Maurer V, Bannasch H, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy. *Circulation*. 1 juill 2014;130(1):35-50.
91. Ji S-R, Wu Y, Zhu L, Potempa LA, Sheng F-L, Lu W, Zhao J. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m). *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. janv 2007;21(1):284-94.
92. Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N, Qian H, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 17 juill 2009;105(2):128-37.
93. Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu TY. Comparative studies on the binding properties of human and rabbit C-reactive proteins. *J Immunol*. 1 mars 1980;124(3):1396-402.
94. Whitehead AS, Bruns GA, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science*. juill 1983;221(4605):69-71.
95. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*. 15 févr 2001;154(3):681-9.
96. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, Pellikka N, Wallaschofski H, Kettunen J, Henneman P, Baumert J, Strachan DP, Fuchsberger C, Vitart V, Wilson JF, Paré G, Naitza S, Rudock ME, Surakka I, de Geus EJC, Alizadeh BZ, Guralnik J, Shuldiner A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation*. 22 févr 2011;123(7):731-8.
97. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta*. 2006;369(1):1-16.
98. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. sept 1998;18(9):1386-92.
99. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li R-K, Mickle DAG, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 20 août 2002;106(8):913-9.
100. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 31 oct 2000;102(18):2165-8.

101. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 29 mai 2001;103(21):2531-4.
102. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 6 mars 2001;103(9):1194-7.
103. Szmítko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 21 oct 2003;108(16):1917-23.
104. Wang C-H, Li S-H, Weisel RD, Fedak PWM, Dumont AS, Szmítko P, Li R-K, Mickle DAG, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 8 avr 2003;107(13):1783-90.
105. Everse SJ, Spraggon G, Veerapandian L, Riley M, Doolittle RF. Crystal Structure of Fragment Double-D from Human Fibrin with Two Different Bound Ligands. *Biochemistry*. 1 juin 1998;37(24):8637-42.
106. Arbustini E, Narula N, D'Armini AM. Fibrinogen: a circulating factor in search of its genetic architecture. *Circulation*. 17 sept 2013;128(12):1276-80.
107. Sabater-Lleal M, Huang J, Chasman D, Naitza S, Dehghan A, Johnson AD, Teumer A, et al. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease. *Circulation*. 17 sept 2013;128(12):1310-24.
108. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. janv 2012;34(1):43-62.
109. Staton CA, Brown NJ, Lewis CE. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis. *Expert Opin Biol Ther*. oct 2003;3(7):1105-20.
110. Sörensen I, Susnik N, Inhester T, Degen JL, Melk A, Haller H, Schmitt R. Fibrinogen, acting as a mitogen for tubulointerstitial fibroblasts, promotes renal fibrosis. *Kidney Int*. nov 2011;80(10):1035-44.
111. Drouet L, Sollier CBD. Fibrinogène et risque d'accident cardio-vasculaire. 20 mars 2008;27(3):143-56.
112. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 12 oct 2005;294(14):1799-809.
113. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis*. 1 juin 1992;94(2):93-107.

114. Smith Elspeth B, Staples Eileen M. HAEMOSTATIC FACTORS IN HUMAN AORTIC INTIMA. *The Lancet*. 30 mai 1981;317(8231):1171-4.
115. Bini A, Fenoglio JJ, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arterioscler Dallas Tex*. févr 1989;9(1):109-21.
116. Ernst EE, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993;118(12):956-63.
117. Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GDO, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2007;166(8):867-79.
118. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 16 nov 2002;325(7373):1139.
119. PRIN L, HACHULLA E, HENNACHE B, BONNOTTE B, DUBUCQUOI S, ABBAL M, FAURE G. Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_112/site/html/1.html#1
120. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation*. 21 févr 2006;113(7):e152-155.
121. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet Lond Engl*. 31 mars 2012;379(9822):1205-13.
122. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JEL, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Lond Engl*. 31 mars 2012;379(9822):1214-24.
123. Harrison SC, Smith AJP, Jones GT, Swerdlow DI, Rampuri R, Bown MJ, Aneurysm Consortium, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. déc 2013;34(48):3707-16.
124. Ito T, Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. sept 2003;2(3):257-65.
125. LEY K. Arrest Chemokines. *Microcirculation*. 1 janv 2003;10(3-4):289-95.

126. Aiello RJ, Bourassa PA, Lindsey S, Weng W, Natoli E, Rollins BJ, Milos PM. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 1999;19(6):1518-25.
127. Hantgan RR, Simpson-Haidaris PJ, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice.* 4th edition. Philadelphia : PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 203-32.
128. Gaffney PJ, Brasher M. Subunit structure of the plasmin-induced degradation products of crosslinked fibrin. *Biochim Biophys Acta BBA - Protein Struct.* 25 janv 1973;295(1):308-13.
129. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J.* mai 2002;23(10):794-9.
130. SELMA S, RIMA HL. Les variations des taux plasmatiques du fibrinogène et de la CRP chez les sujets atteints d'AOMI [Mémoire de Master]. [ALGERIE]: Université des Frères Mentouri Constantine; 2016.
131. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg.* janv 2000;31(1 Pt 2):S1-296.
132. Bélaye L. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs d'origine athéromateuse en Guadeloupe: une étude descriptive de patients ayant été vus en cabinet de médecine vasculaire et au centre d'exploration cardiovasculaire du Centre Hospitalier Universitaire. 2014;(120):86.
133. DIARRA A. Aspects épidémiologique et clinique des complications infectieuses chez les diabétiques au service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali [Thèse de Médecine]. [BAMAKO]: FMOS; 2018.
134. DEMBELE B. Problématique des amputations des pieds diabétiques dans le service de médecine et endocrinologie de l'hôpital du Mali. [Thèse de Médecine]. [BAMAKO]: FMOS; 2017.
135. COULIBALY FN. Fréquence et prise en charge du pied diabétique dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali. [Thèse de Médecine]. [BAMAKO]: FMOS; 2014.
136. Shmeleva VM, Kapustin SJ, Papayan LP, malefora AS, Harrington DJ, Savidge GF. Prevalence of hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia . *Thrombosis research* 111 (2003) 351-356.
137. Abadi NC. contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et dans les maladies cardio-vasculaires. [Thèse DES de Médecine]. [ALGERIE]: Faculté de medecine de Constantine; 1998.

138. DESORMAIS IS. Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs en Afrique Centrale épidémiologie, facteurs de risque, marqueur pronostique. Thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES Discipline / Spécialité : Santé Publique / Epidémiologie le 10 décembre 2014.
139. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 24 oct 2012;308(16):1660-7.
140. Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2008;29:S231-7.
141. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. janv 1995;38(1):86-96.
142. Seka Y. Contribution à l'étude des artériopathies oblitérantes chez le noir Africain. A Propos de 70 cas. Thesemed, Abidjan, 1990 ; N-1081.
143. Pell S, Alonzo CA. Some aspects of the hypertension in diabetes mellitus. *J Amer Med Assoc*.1967; 202: 104 -110.
144. 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):2934-8.
145. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW f. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. juin 2002;143(6):961-5.
146. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. janv 1985;33(1):13-8.
147. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. déc 1990;82(6):1925-31.
148. Longchamp A. Ischémie des membres inférieurs:L'artérialisation d'une veine peut-elle sauver une jambe? [Mémoire de Maîtrise en médecine]. [Lausanne]: Université de Lausanne; 2011.
149. McDermott MM, Guralnik JM, Corsi A, Albay M, Macchi C, Bandinelli S, Ferrucci L. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: The InCHIANTI study. *Am Heart J*. 1 août 2005;150(2):276-81.
150. Smith EB. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol*. mai 1986;15(2):355-70.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'enquête

FICHE D'ENQUETE

N° de la fiche : / _____ /

Date : / ____ / ____ / ____ /

RENSEIGNEMENTS DU MALADE :

Prénom : Nom :

Profession : Téléphone :

Age : Poids : Taille : IMC (poids/taille²) :

Résidence : Ethnie : Nationalité :

Hospitalisé : OUI NON

Nom du médecin traitant : Service :

DONNEES CLINIQUES ET ANAMNESTIQUES :

Motifs de consultation :

Claudication Plaie Du pied Douleur à la marche

Douleur de décubitus Trouble trophique

Thrombose Sténose Ischémie

Autre (avec diagnostic précis) :

Examens physiques :

Inspection : Gangrène Ulcère Cyanose Œdème

Palpation : Douleur Atrophie des pulpes Atrophie des coques talonnières

Reflexe ostéotendineux

Autre :

FACTEURS DE RISQUE

Age : < 40ans >40ans (risque)

Habitudes de vie :

Tabagisme : OUI NON Durée :

	Nombre de Cigarettes par jour	Nombre Paquet année	≥10(x3)	≥20(x5)
Patient				

Obésité : OUI NON IMC=Poids (kg)/Taille²(m)=.....

IMC	Observation	Patient
18,5 à 25	<u>Poids idéal</u>	
25 à 30	<u>Surpoids</u>	
30 à 35	<u>Obésité</u> modérée	
35 à 40	Obésité sévère	
Plus de 40	Obésité morbide ou massive	

Contraception orale : OUI NON Durée : Nom de la pilule :

Stress : OUI NON *Sédentarité* : OUI NON

Facteurs génétiques :

Antécédents familiaux : NON Père Mère Frères Sœur

Ménopause : OUI NON A quel âge : Traitement :

Ménopause	Précoce (risque)	Normale	Tardive
Age	<45	45-55	>55
Patiente			

Pathologies métaboliques :

Excès de cholestérol : OUI NON PARENT :

Diabétique : OUI NON Type : Durée : Traitement :

Goutte : OUI NON Nombre de pied : Durée : Traitement :

Hypertension artérielle (HTA) : OUI NON Durée : Traitement :

Catégorie	Systolique (mmHg)		Diastolique (mmHg)	HTA Patient= (mmHg)
Optimal	< 120	et	< 80	
Normal	< 130	et	< 85	
Subnormal	130-139	ou	85-89	
Hypertension Grade 1	140-159	ou	90-99	
Hypertension Grade 2	160-179	ou	100-109	
Hypertension Grade 3	> ou = 180	ou	> ou = 110	

Insuffisance rénale : OUI NON

FACTEURS FAVORISANTS

Pathologie cardiovasculaire :

Insuffisance cardiaque : OUI NON
Arthropathie : Coronaire Cérébrale
Cancer : OUI NON Initial Progressif Métastatique

Maladies neurologiques : NON

Dépression (épilepsie) Alzheimer Parkinson

Maladies ostéoarticulaires : NON

Arthrite Ostéoporose Ostéopénie
 Asthme Rhumatisme articulaire aigu (RAA) Ulcère

Existence de phénomène cellulaire :

Numération Formule Sanguin (NFS) : Globule rouge..... Globule blanc.....
 Macrophage (monocyte) : Lymphocyte : thrombocyte :
Infection : OUI NON Laquelle :

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Echo Doppler artériel : OUI NON

Résultats : Plaque d'athérome Sténoses Occlusion Epaissement pariétal

Autres

Angioscanner : OUI NON

Résultats : Thrombose Sténoses Interruption de flux

Autres

Angio-IRM : OUI NON

Résultats : Sténoses Occlusions

Artériographie : OUI NON

Résultats : Occlusions Sténose

L'index de pression systolique (IPS) = (Pression Systolique à la cheville / Pression S humérale)

	IPS ≤ 0,90 ou > 1,4 Haut risque Cardiovasculaire	IPS ≤ 0,90 : AOMI dépistée	Si IPS >1,4 : Médiacalcose
Patient			

Les 4 stades de l'AOMI selon la classification de Leriche et Fontaine

STADES		Patient
Stade I : artérite asymptomatique (aucun signe clinique, pas de douleurs) (IPS \leq à 0,9)		
Stade II : douleur à la marche (claudication)	<i>IIa ou II faible :</i> distance de claudication est supérieure à 200 m.	
	<i>IIb ou II fort :</i> distance de claudication est inférieure à 200 m.	
Stade III : douleur au repos dans la journée ou le plus souvent la nuit, ou en permanence.		
Stade IV : le patient a une gangrène ou un ulcère		

TRAITEMENTS

Traitement Médical : OUI NON

Médicament utilisé :

Correction des facteurs de risque : OUI NON Facteur corrigé :

Traitement chirurgical : OUI NON Classique Endovasculaire

BILAN BIOLOGIQUE (PRISE DE SANG)

CRP :Taux normal (<6 mg/L) Taux supérieur

Fibrinogène : Taux inférieur Taux normal : [2 - 4 g/L] Taux supérieur

Vs : Valeurs normales (1ère heure < 7 mm) Valeur supérieur

CHOLESTÉROL TOTAL

Taux normaux :	Taux Patient	-Inf<	=Nor=	+Sup >
<5,17 mmol/L				

HDL-CHOLESTÉROL

Taux normaux :	Taux Patient	-Inf<	=Nor=	+Sup >
0,77-2,19 mmol/L				

LDL- CHOLESTEROL

Taux normal :	Taux Patient	=Nor=	+Sup >
<3,36 mmol/L			

TRIGLYCÉRIDES

Taux normaux :	Taux Patient	=Nor=	+Sup >
<1,71 mmol/L			

GLYCÉMIE

Taux normaux :	Taux Patient	-Inf<	=Nor=	+Sup >
A jeun : 4,1 à 5,9mmol/L				

HÉMOGLOBINE GLYCOSYLÉE (OU GLYQUÉES)

Taux normaux :	Taux Patient	-Inf<	=Nor=	+Sup >
HbA1c : 4 à 6 %				

Annexe 2 : Catalogue du kit de réactif du ABX Pentra CRP

ABX Pentra CRP

Réactifs

ABX Pentra CRP CP est prêt à l'emploi.

Réactif 1 : Solution tampon

Solution tampon de glycine

Réactif 2 : Suspension de particules de latex

Suspension de de 0,20 % m/v de particules de latex

Sensibilisés aux anticorps anti-CRP (lapin)

1. Après avoir réalisé les dosages, les cassettes de réactifs doivent rester dans le bac réfrigéré ABX Pentra 400.
2. En cas d'utilisation avec un autre équipement, les cassettes de réactifs doivent être fermées et conservées entre 2 et 10°C. Prendre soin de ne pas échanger les bouchons avec d'autres cassettes.
3. Les réactifs dont les numéros de lot sont différents ne doivent en aucun cas être échangés ou mélangés.
4. Le réactif **ABX Pentra CRP CP** doit être utilisé conformément à la présente notice. HORIBA ABX^a ne peut garantir ses résultats si ces conditions ne sont pas respectées.

Utilisation

Retirer les deux boutons de la cassette et placer celle-ci dans le compartiment réactif de l'**ABX Pentra 400** en position réfrigérée.

En cas de présence de mousse, la retirer en utilisant une pipette en plastique.

Calibrateur

Pour le contrôle de qualité interne, utiliser :

ABX Pentra Cal, 5*1ml (5 concentrations)

Contrôle

Pour le contrôle de qualité interne, utiliser :

ABX Pentra Immuno I Control L/H, 1*3ml (lyophilisat) + 1*3ml (lyophilisat)

ABX Pentra low CRP Control, 4*1ml

Chaque contrôle doit être testé quotidiennement et/ou après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les intervalles de confiance doivent être adaptés aux exigences du laboratoire et aux directives spécifiques de votre pays. Les résultats doivent être situés dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire établira la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites de confiance.

Matériels nécessaires mais non fournis

- Analyseur de biochimie
- Solution de NaCl 9 g/l
- **ABX Pentra Clean-Chem CP**, Ref. A11A01755, 30 ml
- Équipement standard de laboratoire.

Échantillon

- Sérum.
- Plasma.

1. Après l'échantillonnage, le test doit être réalisé sans délai. Si le test ne peut être réalisé immédiatement, l'échantillon doit être placé dans un conteneur hermétique et conservé à une température inférieure ou égale à -20°C. Éviter les congélations et décongélations successives.

2. Les échantillons contenant une quantité excessive de CRP doivent être dilués avec du sérum physiologique et retestés.

Valeurs normales

< 5 mg/l.

Les valeurs étant susceptibles de varier en fonction de l'âge, des habitudes alimentaires, du sexe et de la répartition géographique, nous recommandons à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs normales.

Linéarité et intervalle de mesure :

La linéarité du réactif est déterminée en suivant les recommandations du protocole NCCLS, EP6-P.

Linéarité basse : 0,10 mg/l

Linéarité haute : 160 mg/l, avec post dilution automatique : 1600 mg/l.

Stabilité du réactif embarqué :

Une fois ouvert, le réactif conditionné en cassette et positionné dans la partie réfrigérée de l'ABX Pentra 400 est stable 64 jours.

Volume de l'échantillon : 4 µl/test

Limite de détection : La limite de détection, déterminée en suivant les recommandations du protocole Valtec est de 0,10 mg/l.

Interférences :

Hémoglobine : Pas d'interférence significative jusqu'à une concentration de 4,85 g/l

Triglycérides : Pas d'interférence significative jusqu'à une concentration de 7 mmol/l

Bilirubine totale : Pas d'interférence significative jusqu'à une concentration de 289 µmol/l

Bilirubine directe : Pas d'interférence significative jusqu'à une concentration de 321 µmol/l

Effet prozone :

Aucun excès d'antigène n'a été observé jusqu'à une concentration critique de 400 mg/l.

La stabilité de la calibration

Le réactif est calibré à J0. La stabilité de la calibration est vérifiée en testant 2 contrôles.

La stabilité de la calibration est d'au moins 18 jours.

Note : il est recommandé de faire une nouvelle calibration lorsque les résultats du ou des contrôles sont hors de l'intervalle établi et après que changement de lot de réactif.

REF A11A01611

24 ml

REAGENT 1

21 ml

REAGENT 2



HORIBA ABX

BP 7290

34184 Montpellier- cedex 4 - France

Annexe 3 : Les équipements utilisés



Figure 15: L'automate de biochimie ABXPENTRA C400 (pour le dosage de la CRP, la glycémie et le bilan lipidique), (source : internet).



Figure 16: Le semi-automate d'hémostase (coagulation) BIOLAB SOLEA v4 pour le dosage du fibrinogène, (source : laboratoire de l'hôpital du Mali).



Figure 17: Technique de dosage de la vitesse de sédimentation (SEDIMAT™ 15 PLUS), (source : internet).



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
Je le jure !!!*

FICHE SIGNALÉTIQUE



Nom : SISSOKO

Prénom : Abdoulaye

E-mail : sissokoabdoulaye886@gmail.com

Nationalité : Malienne

Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako

Section : Pharmacie

Secteurs d'intérêt :

Biologie médicale et Santé publique.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako-Mali.

Titre de la thèse : Intérêt des marqueurs de l'inflammation dans l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

RESUME DE LA THESE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une pathologie grave de par son pronostic local et général.

Objectif : Etudier les variations des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP, VS, Fibrinogène) dans l'évolution de l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une étude prospective de septembre 2018 à février 2020 au laboratoire de l'hôpital du Mali, pour doser certains marqueurs de l'inflammation tel que la protéine C-Réactive (ABX Pentra C400) ; le fibrinogène (semi-automate BIO SOLEA 4) et la vitesse de sédimentation (SEDIMAT™ 15 PLUS) chez les patients présentant une AOMI confirmée par échographie doppler des membres inférieurs et/ou par un IPS (indice de pression systolique). Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats : Nous avons inclus 51 patients dans notre étude. La prévalence de l'AOMI était de 10%, plus fréquente chez les hommes (51 %) et augmente avec l'âge avec un âge moyen de 58,63±11,52 ans.

Le diabète est considéré comme le premier facteur de risque de l'AOMI avec une incidence de 94,12% une durée moyenne d'évolution de 9,00 ± 6,72 ans, suivi respectivement de l'hypertension artérielle (52,94% avec une durée moyenne d'évolution de 6,41± 3,92 ans), la dyslipidémie (47,06%), la sédentarité (43,14%), le tabagisme (35,29%) et l'obésité (33,33% avec un IMC moyen de 23,41±4,70 kg/m²) dans la population générale.

La prévalence élevée des plaies du pied était constatée avec 82,35% de cas et le germe le plus fréquemment isolé au niveau de ces plaies était *Klebsiella pneumoniae* soit 35,56% de cas suivie de *Escherichia coli* (22,23%). La majorité de nos patients (82,35%) étaient vue au stade IV de la classification de Leriche et Fontaine.

La CRP (moyenne=109,05±70,34 mg/L) tout comme le fibrinogène (taux moyen=3,40±1,31 g/L) et la vitesse de sédimentation (moyenne=57,90±35,58mm) ; étaient plus élevées chez la femme, augmentent proportionnellement avec l'âge et significativement avec le stade d'évolution de l'AOMI.

Conclusion : Notre étude confirme le lien fort entre les marqueurs de l'inflammation et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Mots clés : CRP - Fibrinogène - VS - athérosclérose - AOMI.

DATA SHEET



Name: SISSOKO

First name: Abdoulaye

E-mail: sissokoabdoulaye886@gmail.com

Nationality : Malian

Defense city: Bamako

Section: Pharmacy

Sectors of interest:

Medical biology and public health.

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology and of the Faculty of Pharmacy, Bamako-Mali.

Thesis title: Interest of markers of inflammation in peripheral atherosclerosis of the lower limbs in the laboratory of the hospital in Mali.

SUMMARY OF THE THESIS

Obliterating arterial disease of the lower limbs of atheromatous origin is a serious pathology due to its local and general prognosis.

Objective: To study the variations of biological markers of inflammation (CRP, VS, Fibrinogen) in the course of peripheral atherosclerosis of the lower limbs in the laboratory of the hospital in Mali.

Materials and method: We carried out a prospective study from September 2018 to January 2020 in the laboratory of the hospital in Mali, to assay certain markers of inflammation such as the C-Reactive protein (ABX Pentra C400); fibrinogen (semi-automatic BIO SOLEA 4) and sedimentation rate (SEDIMAT™ 15 PLUS) in patients with arterial occlusive disease of the lower limbs (PADI) confirmed by Doppler ultrasound of the lower limbs and / or by IPS (index of systolic pressure) in consideration of their clinical conditions. Our data was entered on Microsoft Office 2016 software and the analysis was performed on SPSS 25.0 and Microsoft Excel 2016.

Results: We included 51 patients in our study, 75% of whom were hospitalized. The prevalence of PAD was 10%, more common in men (51%) and increased with age with a mean age of 58.63 ± 11.52 years.

Diabetes is considered to be the first risk factor for PAD with an incidence of 94.12% an average duration of progression of 9.00 ± 6.72 years, followed respectively by arterial hypertension (52.94% with an average duration of evolution of 6.41 ± 3.92 years), dyslipidemia (47.06%), sedentary lifestyle (43.14%), smoking (35.29%) and obesity (33,33% with an average BMI of 23.41 ± 4.70 kg/m²) in the general population.

The high prevalence of foot wounds was observed with 82.35% of cases and the most frequently isolated germ from these wounds was *Klebsiella pneumoniae*, ie 35.56% of cases followed by *Escherichia coli* (22.23%). Our patients (82.35%) were seen at stage IV of the Leriche and Fontaine classification.

CRP (mean= 109.05 ± 70.34 mg/L) as well as fibrinogen (mean level= 3.40 ± 1.31 g/L) and sedimentation rate (mean= 57.90 ± 35.58 mm); were higher in women, increased proportionally with age and significantly with the stage of PADI.

Conclusion: Our study confirms the strong link between markers of inflammation and arteriopathy obliterans of the lower limbs.

Keywords: CRP - Fibrinogen - VS - atherosclerosis - AOMI.



Nom : SISSOKO
Prénom : Abdoulaye
E-mail : sissokoabdoulaye886@gmail.com
Nationalité : Malienne
Année universitaire : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako
Section : Pharmacie
Secteurs d'intérêt :
Biologie médicale et Santé publique

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie, Bamako-Mali.

Titre de la thèse : Intérêt des marqueurs de l'inflammation dans l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

RESUME DE LA THESE

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une pathologie grave de par son pronostic local et général.

Objectif : Etudier les variations des marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP, VS, Fibrinogène) dans l'évolution de l'athérosclérose périphérique des membres inférieurs au laboratoire de l'hôpital du Mali.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une étude prospective de septembre 2018 à février 2020 au laboratoire de l'hôpital du Mali, pour doser certains marqueurs de l'inflammation tel que la protéine C-Réactive (ABX Pentra C400) ; le fibrinogène (semi-automate BIO SOLEA 4) et la vitesse de sédimentation (SEDIMAT™ 15 PLUS) chez les patients présentant une AOMI confirmée par échographie doppler des membres inférieurs et/ou par un IPS (indice de pression systolique). Nos données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office 2016 et l'analyse a été faite sur SPSS 25.0 et le Microsoft Excel 2016.

Résultats : Nous avons inclus 51 patients dans notre étude. La prévalence de l'AOMI était de 10%, plus fréquente chez les hommes (51 %) et augmente avec l'âge avec un âge moyen de $58,63 \pm 11,52$ ans.

Le diabète est considéré comme le premier facteur de risque de l'AOMI avec une incidence de 94,12% une durée moyenne d'évolution de $9,00 \pm 6,72$ ans, suivi respectivement de l'hypertension artérielle (52,94% avec une durée moyenne d'évolution de $6,41 \pm 3,92$ ans), la dyslipidémie (47,06%), la sédentarité (43,14%), le tabagisme (35,29%) et l'obésité (33,33% avec un IMC moyen de $23,41 \pm 4,70$ kg/m²) dans la population générale.

La prévalence élevée des plaies du pied était constatée avec 82,35% de cas et le germe le plus fréquemment isolé au niveau de ces plaies était *Klebsiella pneumoniae* soit 35,56% de cas suivie de *Escherichia coli* (22,23%). La majorité de nos patients (82,35%) étaient vue au stade IV de la classification de Leriche et Fontaine.

La CRP (moyenne= $109,05 \pm 70,34$ mg/L) tout comme le fibrinogène (taux moyen= $3,40 \pm 1,31$ g/L) et la vitesse de sédimentation (moyenne= $57,90 \pm 35,58$ mm) ; étaient plus élevées chez la femme, augmentent proportionnellement avec l'âge et significativement avec le stade d'évolution de l'AOMI.

Conclusion : Notre étude confirme le lien fort entre les marqueurs de l'inflammation et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Mots clés : CRP - Fibrinogène - VS - athérosclérose - AOMI.