



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Archive ouverte UNIGE

<https://archive-ouverte.unige.ch>

Thèse

2006

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Incidence des embolies à cholestérol chez le sujet âgé : 30 ans d'histoire et
4000 autopsies

Martinelli, Pascal

How to cite

MARTINELLI, Pascal. Incidence des embolies à cholestérol chez le sujet âgé : 30 ans d'histoire et 4000 autopsies. Doctoral Thesis, 2006. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:393

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:393>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:393](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:393)

Université de Genève

Faculté de Médecine
Section de médecine clinique
Département de Réhabilitation
et Gériatrie

Thèse préparée sous la direction
des Docteurs Jean-Jacques Perrenoud, PD et François Herrmann, PD

« Incidence des embolies à cholestérol chez le sujet âgé: 30 ans
d'histoire et 4000 autopsies »

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

MARTINELLI Pascal
de
Sierre (Valais)

Thèse No Méd.10463°

Genève 2006

REMERCIEMENTS

Mes remerciements particuliers ;

Au Docteur J-J. Perrenoud pour sa grande patience et sa rigueur dans la réalisation de cette thèse, et qui a su inspirer une nouvelle motivation quand celle-ci s'est avérée nécessaire.

Au Docteur F.R. Herrmann qui a permis de donner vie à tous ces nombres et données collectées dans les dossiers d'archives, et qui a pris le temps nécessaire pour m'expliquer ces statistiques quelque peu impressionnantes au premier abord...

A Monsieur Raphael Grandjean, qui a également participé aux analyses statistiques avec efficacité et rapidité.

A Mme Estevez, pour sa disponibilité, et son acharnement dans la recherche de dossiers vieux de plus de 30 ans pour certains, en gardant toujours le sourire !

Au Docteur J. Lobrinus, qui nous a permis d'illustrer ce travail de magnifiques photos

Et au Professeur Michel, qui a permis la consultation des dossiers à l'hôpital de gériatrie et au Cesco.

TABLE DES MATIERES

<i>1) INTRODUCTION</i>	<i>page 1</i>
<i>2) BUTS DE L'ETUDE</i>	<i>page 4</i>
<i>3) PATIENTS ET METHODES</i>	<i>page 5</i>
<i>4) RESULTATS</i>	<i>page 9</i>
<i>5) DISCUSSION</i>	<i>page 17</i>
<i>6) CONCLUSION</i>	<i>page 24</i>
<i>7) FIGURES</i>	<i>page 25</i>
<i>8) ANNEXES</i>	<i>page 28</i>
<i>9) REFERENCES</i>	<i>page 29</i>

RESUME

Le phénomène des embolies à cholestérol est connu depuis plus d'un siècle, mais reste peu fréquent. Le plus souvent, les symptômes sont peu typiques et aspécifiques. Par conséquent, les embolies à cholestérol (EC) ne sont que rarement évoquées pré-mortem, en dehors de lésions cutanées typiques.

Une aide utile est apportée par les examens sanguins et urinaires qui peuvent orienter le diagnostic en présence d'une suspicion clinique d'EC s'accompagnant d'une éosinophilie, d'une insuffisance rénale, d'une leucocyturie ou d'une hématurie microscopique.

Le EC restent rares dans la population étudiée. Les patients présentant des EC sont demeurés le plus souvent asymptomatiques et sont décédés généralement d'une autre affection. De plus, en l'absence de thérapeutique efficace, l'évocation du phénomène est probablement peu utile, exception faite de deux situations :

- lors d'une anticoagulation thérapeutique, connue pour aggraver le phénomène ;
- après une intervention invasive artérielle, puisque la prévalence d'EC augmente de manière significative.

1) INTRODUCTION

La première mention d'embolie à cholestérol (EC) apparaît dans la littérature voici un siècle lors de l'autopsie du sculpteur danois Thorwaldsen <1>. Mais la première description détaillée a été effectuée par Flory en 1945 <2>.

Les EC proviennent de plaques athéromateuses situées dans les grosses artères, qui relâchent une averse de cristaux de cholestérol dans les petites artères (100 à 300um), spontanément ou par des processus iatrogènes tels que cathétérismes cardiaques, aortographies, artériographies rénales ou des membres inférieurs. En fait, tout acte qui rompt la surface d'une plaque d'athérome ou qui enlève le thrombus protecteur d'une plaque ulcérée (anticoagulation) peut faciliter le largage de cristaux de cholestérol <3>.

Le patient type pouvant présenter des EC est un homme de plus de 60 ans avec une artériosclérose avancée et ayant subi une angiographie (tableau I et II).

Tableau I
*Facteurs de risque et fréquence rapportés sur 47 cas
selon Hauben M. Angiology 1995<4>*

Facteurs de risque	% des patients avec EC multiples
Sexe masculin	83
Angiographie	57
EC spontanés	23
Difficultés techniques lors de cathéterisme	21
Anticoagulation seule	11
Anévrisme de l'aorte	11
Anticoagulation et intervention vasculaire	6
Thrombolyse	2

Les manifestations cliniques (tableau II) peuvent être très nombreuses <2,4,5,6>. En effet l'organe affecté dépend du site d'origine larguant les EC. Si ces dernières proviennent de la partie proximale de l'aorte, le système nerveux central, les organes abdominaux et les extrémités sont touchés : c'est la maladie multisystémique d'embolies à cholestérol (MSEC). Si l'origine en est l'aorte sous-rénale, seules les extrémités sont atteintes.

Tableau II
Manifestations cliniques possibles en présence d'EC<2,4,5,6>

Peau: livedo reticularis, gangrène, cyanose, ulcérations, nodules, purpura
Rein: insuffisance rénale aiguë, apparition ou aggravation d'une hypertension
SNC: accident cérébral ischémique transitoire, amaurose fugace, paralysie
Autres: hémorragie, ischémie ou infarctus intestinal et cardiaque, pancréatite insuffisance surrénalienne

Les signes cutanés sont les manifestations les plus fréquentes d'EC (35% des patients) (fig.1 à 3) : livedo reticularis 49%, gangrène 35%, cyanose 28%, ulcère 17%, nodules 10%, purpura 9% <7>.

Viennent ensuite les manifestations rénales. Après un cathétérisme, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître quelques jours après le geste <8>, ce qui est une présentation typique des EC, contrairement à la néphropathie induite par les produits de contraste qui survient immédiatement après l'examen, avec une augmentation rapide de la créatinine <9,10>.

L'atteinte rénale se caractérise également par une hypertension artérielle nouvelle ou l'aggravation d'une hypertension connue.

Au niveau du système nerveux central, l'atteinte peut être évaluée par un simple fond d'œil où sont mises en évidence des plaques de Hollenhorst (aiguilles, cristaux) <11 >. Les symptômes sont variés : amaurose, confusion, accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral <4>.

Il a également été rapporté un infarctus du myocarde et des pancréatites <4 >.

L'absence de lésions cutanées dans 2/3 des MSEC rend le diagnostic encore plus difficile, de sorte que ce dernier est rarement fait avant l'autopsie.

Les examens sanguins ou urinaires <12> sont utiles selon une revue de la littérature de 129 cas < 13> : une éosinophilémie (71% des cas), une augmentation de la vitesse de sédimentation, un complément bas (39%), rare dans les vasculites <14>, une éosinophilurie (20 à 70 % des cas) peuvent corroborer une clinique évocatrice.

Dès que la possibilité d'EC est évoquée, la confirmation du diagnostic s'obtient par une biopsie de la peau (fig.5), du rein, de l'intestin ou du muscle <15,16,17,18>.

La MSEC est rarement décrite dans la littérature chez les patients très âgés, quand bien même ces derniers présentent souvent plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire pouvant favoriser son émergence.

2) **BUTS DE L'ETUDE**

a) Evaluer l'**incidence** des embolies à cholestérol dans une population gériatrique, au vu de la multiplication des gestes invasifs intra-artériels, par une série d'autopsies non sélectives.

b) Reconnaître les **manifestations** cliniques (signes et symptômes) présents avant le décès.

c) Identifier les **facteurs de risque** des cas présentant des EC.

d) Tenter de savoir si les EC ont été ou non la **cause du décès**.

3) PATIENTS ET METHODES

1. Population étudiée, lieux, durée

Echantillon

Patients admis dans le Département de réhabilitation et gériatrie des Hôpitaux Universitaires Genevois (HUG), comprenant l'HOGER et le CESCO.

-L'HOGER : Hôpital de gériatrie, établissement ouvert en 1972 de 398 lits de gériatrie pour femme dès 62 ans et homme dès 65 ans, centre d'investigations médicales, de réhabilitation, de soins palliatifs et d'accompagnement en fin de vie

-Le CESCO : Centre de soins continus, ouvert en 1983, établissement de 104 lits, s'occupant notamment de soins palliatifs, d'accompagnement en fin de vie et de développement de l'oncologie gériatrique.

Critère d'inclusion

Patients ayant subi une autopsie entre 1972 et 2002

Critère d'exclusion

Absence d'autopsie

2. Evaluation

Type d'étude

Etude rétrospective, descriptive de patients décédés dans 2 centres (HOGER et CESCO) appartenant au Département de réhabilitation et gériatrie des HUG, chez qui il a été mis en évidence des EC à l'autopsie.

Méthodologie

Parmi 4440 autopsies réalisées entre 1972 et 2002, 15 patients porteurs d'EC ont pu être identifiés. Comme décrit par Hulley et al. <19>, la puissance statistique d'une étude cas-témoin augmente en doublant le nombre de contrôles lorsque le nombre de cas ne peut être accru. Tripler ou quadrupler la taille du groupe contrôle procure un gain de puissance de plus en plus ténu. 48 patients ont ainsi été randomisés pour constituer le groupe contrôle. En définitive, seuls les dossiers de 35 patients ont pu être retrouvés. L'absence de 13 dossiers (37%) s'explique en partie par la limite de conservation des archives dormantes, fixée à 20 ans par la loi genevoise. Aucun biais démographique n'a été retrouvé pour les dossiers manquants.

Chez les 15 patients porteurs d'EC sont pris en compte :

a) les facteurs pouvant influencer le développement d'EC, à savoir :

- l'âge
- le sexe
- tout geste invasif intra-artériel (coronarographie, artériographie des membres inférieurs ou rénale, aortographie) dans les 12 mois précédant le décès.
- les facteurs de risque cardio-vasculaire: hypertension artérielle, diabète, tabac, anamnèse familiale, hypercholestérolémie (selon les définitions OMS 1999)
- les antécédents cardio-vasculaires : infarctus, artériopathie, coronaropathie
- les traitements anticoagulants ou antiagrégants
- les traitements hypolipémiantes
- les traitements corticoïdes
- la présence de signes d'ischémie ou d'ancien infarctus à l'ECG

b) les valeurs de laboratoire utiles au diagnostic bien que peu spécifiques, à savoir :

- la fonction rénale : les valeurs de créatinine relevées sont la dernière ainsi que l'avant-dernière, dans le but de mettre en évidence une éventuelle élévation de la créatinine caractéristique de l'atteinte rénale par les EC
- la vitesse de sédimentation
- l'éosinophilémie
- les enzymes musculaires
- les enzymes pancréatiques
- la présence d'une hématurie, d'une pyurie ou d'une éosinophilurie

En dehors des valeurs de la créatinine nous prenons en considération les derniers résultats avant le décès.

3. Analyse statistique

Les moyennes sont comparées à l'aide du test de T et les proportions au moyen du test du chi-carré ou du test exact de Fischer, si nécessaire. Des modèles de régression logistique uni- et multivariée sont appliqués afin de rechercher les variables qui expliquent le mieux la différence entre les 2 groupes.

Des valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme significatives.

Comme un seul patient, du groupe contrôle, avait des valeurs de paramètres manquantes (examen radiologique et hypertension), nous avons imputé ces valeurs conservativement en considérant qu'elles correspondaient à l'absence du paramètre.

4. Ethique

La confidentialité est assurée dès la récolte de données terminée. L'absence de demande de consentement auprès des patients s'explique par le fait que l'étude porte uniquement sur des cas autopsiés.

Le fichier des résultats est rendu anonyme après toilettage des données, c'est-à-dire après s'être assuré que les erreurs de saisie ont été corrigées et que toutes les variables manquantes et récupérables ont été collectées.

Par définition, l'anonymisation consiste à supprimer toutes les références permettant d'identifier un sujet, tel que noms, prénoms, no de dossier et date de naissance exacte.

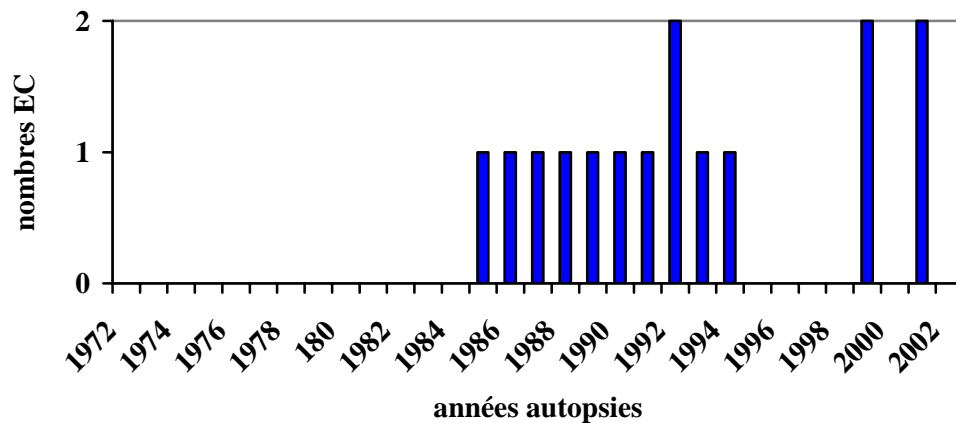
L'accès au fichier est de plus protégé par une clé d'accès informatique et l'accès au système informatique où résident les données est également protégé par un mot de passe.

Enfin, seuls des résultats rendus anonymes et abrégés sont destinés à la publication dans des revues scientifiques. Aucun résultat individuel ne sera communiqué.

4) RESULTATS

Sur une population de 4440 patients ayant subi une autopsie depuis 1972, nous avons trouvé 15 patients avec des embolies à cholestérol, ce qui amène à exprimer une incidence de 34 cas pour 10000 autopsies.

Graphique I
Nombre de patients avec EC par année



Nous constatons qu'aucun cas d'EC n'a été décrit entre 1972 et 1984. Durant la période de 1985 à 2002, nous trouvons 15 cas sur 2804 autopsies et une incidence de 53,5 cas/10000.

Tableau III
Répartition des sexes

	sans EC n(%)	EC n(%)	groupe total n(%)
Femmes	23 (65%)	6 (40%)	29 (58%)
Hommes	12 (35%)	9 (60%)	21 (42%)

Le risque de présenter une embolie à cholestérol a tendance à être 2,9x plus élevé chez l'homme que chez la femme mais cette différence n'est pas significative (Odds ratio = 2,9 et $p = 0,091$).

Tableau IV
Répartition de l'âge (moyenne ± écart-type)

	âge moyen (années)
Groupe sans EC	85,4 +/- 6,9
Groupe sans EC	83,8 +/- 5,7
Hommes	82,0 +/- 4,1
Femmes	87,0 +/- 7,2

Il n'y a pas de différence d'âge significative entre les 2 groupes ($p = 0,4$).
Près de 25 % des patients ont plus de 90 ans.

Sites atteints et manifestations cliniques

Tableau V
Sites d'embolies à cholestérol

	rénal	splénique	pancréatique	pulmonaire	mésentérique	nbre. de sites atteints
Patient no 1	1					1
2	1			1		2
3	1	1				2
4	1					1
5			1			1
6	1	1				2
7	1					1
8					1	1
9	1					1
10	1				1	2
11	1					1
12	1					1
13	1					1
14	1					1
15		1				1
total	12	3	1	1	2	19

L'organe le plus souvent touché est le rein avec une atteinte documentée dans 80% des cas (12 cas/15). Viennent ensuite la rate avec 20% (3 cas/15), puis les artères mésentériques avec 13% (2 cas/15). A relever encore la présence d'EC au niveau pulmonaire dans un cas et pancréatique dans un autre cas.

Tableau VI
Manifestations cliniques

	cutanées	SNC*	HTA	digestives	hématurie	leucocyturie	germes urine	total
Patient no 1			1	1	1	1		4
2	1					1		2
3		1			1	1		3
4	1		1			1		3
5					1	1	1	3
6					1	1	1	3
7								0
8				1	1	1		3
9								0
10								0
11								0
12					1	1	1	3
13			1		1	1	1	4
14				1		1	1	3
15					1	1	1	3
total	2	1	3	3	8	11	6	34

*SNC (système nerveux central) : état confusionnel

La présence de **signes cutanés** a été relevée dans 2 cas contre 0/35 dans le groupe contrôle. Cette différence est significative (p 0,02).

Dans le premier cas, le diagnostic d'EC cutanées a été évoqué par le médecin en charge du patient par un **livedo reticularis**.

Dans le second, les lésions cutanées décrites dans le dossier sont probablement en relation avec les EC, mais n'ont pas été reconnues par le médecin : il s'agit d'un **purpura** et de **nodules inflammatoires**.

L'apparition d'une **hypertension** nouvelle ou l'aggravation d'une HTA connue en fin de séjour est constatée dans 20 % des cas (3/15) contre 5,9% dans le groupe contrôle (2/34), mais cette différence n'est pas significative (p = 0,16).

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour l'apparition d'un état **confusionnel** nouveau. Il faut noter qu'aucun EC n'a été retrouvé à l'examen cérébral.

Deux patients ont une symptomatologie digestive avant le décès. Chez le premier qui souffrait de **rectorragies** et de **douleurs abdominales**, l'autopsie montre des EC mésentériques et une perforation colique. Le deuxième, avec des EC rénales et mésentériques, ne présentait aucun symptôme évoqué dans ce tableau.

Examens sanguins et urinaires

Considérant la présence ou non d'une **insuffisance rénale** nouvelle en fin de séjour, on ne trouve pas de différence significative entre les 2 groupes.

Tableau VII
Evolution de la créatinine chez les patients avec EC rénales

		créat. 1 mois avant	créat. 7 jours avant décès	dernière valeur créatinine
Patient	1	213	227	234
	2	103	126	122
	3			299
	4		183	185
	5	148	144	177
	6			123
	7	182		500
	8			80
	9		120	160
	10	89		80
	11	120	189	160
	12	133	129	135
	13	214	178	1060

La fonction rénale n'est que peu modifiée chez la plupart des patients mais l'analyse est limitée par le faible nombre d'examens sanguins une semaine avant le décès.

Cinq patients avec une insuffisance rénale sont décédés d'une décompensation cardiaque aiguë, deux dans un contexte d'oligurie depuis plusieurs jours avec une insuffisance rénale avancée.

En prenant en compte tous les patients avec EC (même sans EC rénales), on constate que 4 patients présentent une augmentation de la créatinine et un changement significatif de la fonction rénale, ce qui n'est pas différent du groupe contrôle <annexe1>.

Tableau VIII
Valeurs pathologiques de laboratoire

valeurs élevées	groupe contrôle n (%)	groupe EC n (%)	p
Vitesse de sédimentation	6 (60)	3 (50)	0,62
Créatine kinase	1 (8)	0 (0)	0,66
Eosinophilémie	3 (9)	2 (16)	0,42
Leucocytes	13 (39)	5 (35)	0,54

Tableau IX
Valeurs moyennes de laboratoire

valeurs de laboratoire	groupe contrôle	groupe EC	p
Vitesse de sédimentation 1h.	52,9	54,6	0,47
Créatine kinase	86	84	0,51
Eosinophilémie	2,9	3,7	0,34
Leucocytes	10843	8943,34	0,8

p pour valeur moyenne plus élevée groupe EC par rapport groupe contrôle

L'**éosinophilémie** n'est pas non plus significativement plus élevée chez les patients avec EC que la **VS**, les **leucocytes**, ou les **CK** (voir également annexe 2)

L'**amylasémie** n'a été mesurée que rarement (4 cas) ce qui ne permet pas de réaliser d'analyse.

Le **complément**, souvent bas en cas d'EC, n'a jamais été dosé. Une valeur basse est en revanche rare dans les vasculites, qui sont un des diagnostics différentiels les plus fréquents <4>.

L'**éosinophilurie** évoquée dans la littérature lors d'embolie rénale n'a jamais été recherchée chez nos patients. La recherche n'aurait été justifiée que dans un seul cas où le diagnostic d'EC avait été évoqué en antemortem.

Tableau X
Examens urinaires
Analyse univariée

	contrôle n(%)	EC n(%)	O.R.	I.C.	p
Leuco. urine	13(38)	11(78)	4,44	1,01-22,50	0,02
G.R. urine	3(9)	7(47)	9,04	1,53-62,99	0,003
Germes urine	15(44)	7(46)	1,1	0,27-4,43	0,86

Une **hématurie** et une **leucocyturie** sont plus fréquentes dans le groupe EC de manière significative. Ces différences ne sont pas expliquées par la présence d'une infection urinaire (même fréquence de germes urinaires dans les deux groupes).

Afin d'évaluer les signes cliniques individuellement associé aux EC, une analyse multivariée est réalisée en considérant les analyses univariées significatives, l'hématurie et la leucocyturie, mais aussi 3 données non significatives, l'âge, le sexe et la présence de germes urinaires.

Comme discuté plus haut, les leucocytes et hématies urinaire sont classiquement associés avec les infections urinaires, raison pour laquelle nous avons intégré les germes. Par ailleurs il n'y a pas de lien significatif entre hématies ou leucocytes urinaires et les germes.

Tableau XI
Analyse multivariée

	O.R.	I.C.	p
Sexe	4,88	0,90-26,45	0,07
Leuco urine	22,11	1,27-385,22	0,03
G.R.urine	11,69	1,28-106,55	0,03
Germe urine	0,026	0,001-0,55	0,02
Age imputés*	0,09	0,77-1,07	0,24

*imputation = remplacement d'un âge manquant par la moyenne (2 patients)

Cette analyse multivariée montre que les leucocytes et les hématies dans l'urine sont significativement associés aux embolies à cholestérol et ceci de manière indépendante.

Le p concernant la présence de germes urinaires apparaît comme le plus significatif. Cependant, sa non signification dans l'analyse univariée et l'absence de lien

physiopathologique sont en faveur d'une association probablement fortuite. Le pseudo R^2 indique que seule 34% de la variance des EC est expliquée par ce modèle.

Si nous réalisons à nouveau cette analyse sans tenir compte des germes, les hématies restent le seul facteur indépendant significatifs ($p= 0,015$, pseudo $R^2 = 0.2$).

Le sexe et l'âge n'étaient pas liés de manière significative aux EC dans l'analyse univariée, résultats inchangés dans l'analyse multivariée.

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque pour le développement d'embolies à cholestérol sont identifiés <4> (voir tableau XI).

Tableau XII
Facteurs de risque étudiés dans notre population
Analyse univariée

Facteurs de risque	contrôle; n (%)	EC; n (%)	OR	intervalle confiance	p
Gestes invasifs	0	0	-	-	-
Sexe masculin	12 (34)	9(60)	2,87	0,7-12,16	0,09
Age avancé (>80 ans)	8(0)	3(
Hypertension	18(52)	11(73)	2,44	0,5-12,45	0,18
Diabète	6(17)	0 (0)	-	-	0,08
Tabac	8(24)	6(40)	2,08	0,45-9,15	0,26
Anticoagulation full dose	3(8)	1(6)	0,76	0,01-10,53	0,80
Anticoag. prophylactique	16(45)	3(20)	0,04	0,04-1,40	0,08
Antiagrégants	7(20)	2(13)	0,6	0,05-3,91	0,57
Anév. aorte sus-rénale	0(0)	1(7)	-	-	0,12
Anévr. Aorte sous-rénale	3(9)	4(26)	3,88	0,54-29,87	0,09
Athéromatose avancée	13(35)	15(100)	/	/	/

Nous n'avons de valeur de cholestérol que chez un patient sur 45, ce qui ne permet pas une analyse.

Nous n'avons de valeur de cholestérol que chez un patient sur 45 ! Ceci probablement en raison de l'âge avancé des patients chez qui un traitement hypocholestérolémiant semble peu utile en raison d'une espérance de vie souvent limitée. La présence anamnestique d'une hyperlipémie n'a pas été mentionnée non plus dans les dossiers.

Tous les patients ayant présenté des EC ont une athéromatose aorto-fémorale modérée à sévère contre 13 (35%) dans le groupe contrôle. En revanche, les autres facteurs de

risque n'apparaissent pas significativement liés à une augmentation des cas d'EC ($p>0,05$).

Afin d'évaluer les signes cliniques individuellement associés aux EC, une analyse multivariée est réalisée en considérant les analyses univariées significatives, l'hématurie et la leucocyturie, mais aussi 3 données non significatives, l'âge, le sexe et la présence de germes urinaires.

Comme discuté plus haut, les leucocytes et hématies urinaires sont classiquement associés aux infections urinaires, raison pour laquelle nous avons intégré les germes dans le modèle. Par ailleurs, il n'y a pas de lien significatif entre hématies ou leucocytes urinaires et les germes.

Tableau XIII
Analyse multivariée

	O.R	I.C	p
Sexe	4,88	0,90-26,45	0,07
Leuco urine	22,11	1,27-385,22	0,03
G.R.urine	11,69	1,28-106,55	0,03
Germe urine	0,026	0,001-0,55	0,02
Age imputé	0,09	0,77-1,07	0,24

Cette analyse multivariée montre que les leucocytes et les hématies dans l'urine sont significativement associés aux embolies à cholestérol et ceci de manière indépendante.

5) DISCUSSION

a) Incidence

Au vu de la faible prévalence d'EC (32/10000 autopsies) dans notre population, le phénomène des EC reste rare.

Tableau XIV
Revue de la littérature des cas d'EC dans des séries d'autopsies non sélectives

Auteur	période	nombre d'autopsies	% de cas d'EC	pays
Flory CM<2>	1945	267	3,3	Etats-Unis
Cross SS <20>	1987-90	372	2,4	Angleterre
Moolenaar W<21>	1973-94	89075	0,3	Hollande
Notre étude	1972-2002	4400	0,034	Suisse

Nos résultats montrent une incidence basse en comparaison d'autres séries, même si nous considérons une période plus récente, de 1990 à 2002.

Curieusement, les premiers cas figurent dans notre étude dès 1985 seulement. Cette apparition récente pourrait amener à établir une relation avec l'augmentation du nombre de gestes invasifs, ce qui n'est toutefois pas confirmé dans notre étude, puisque aucun cas avec EC n'avait bénéficié d'intervention invasive les mois précédant le décès. Une différence quant à la sensibilité de diagnostic d'EC à l'histologie n'est pas non plus à évoquer puisque le pathologue a été le même de 1972 à 2001. Ceci est peut-être à nuancer par le fait que le phénomène d'EC est plus étudié et mieux connu depuis plusieurs années et que les pathognomoniques « needle-shaped clefts » sont moins négligées à l'examen histologique, même si l'atteinte n'est pas majeure.

L'absence d'EC à l'autopsie avant 1985 n'a pas été mise en relation avec l'apparition ou l'augmentation d'un facteur de risque connu et il n'existe que peu de données s'intéressant à l'évolution de l'incidence d'EC durant ces 30 dernières années. Les seuls chiffres disponibles issus du « *Dutch National Pathology Information System* » corroborent notre observation en montrant l'absence de cas d'EC de 1973 à 79, puis un taux d'EC s'élevant à 0.03% durant 10 ans, puis se stabilisant à 0.3%<21>, sans fournir toutefois aucune explication.

b) symptômes et signes cliniques

Quatre groupes de patients peuvent être identifiés.

1. Diagnostic évoqué antemortem

Le diagnostic d'EC n'a été évoqué que chez un patient (patient 2, tableau VI) avant son décès, dans le contexte de lésions cutanées de type livedo reticularis des membres inférieurs. Le seul signe clinique associé compatible avec des EC est une leucocyturie isolée. L'autopsie révèle des embolies rénales et pulmonaires, mais aucune histologie des lésions cutanées n'a été réalisée. Le décès est sans relation avec les EC.

2. Les EC, causes de décès

Les EC sont probablement à l'origine de quatre décès, dont deux dans le contexte d'une insuffisance rénale aiguë avec hypervolémie (patients 5,13), un avec une perforation digestive (patient 8) et le dernier dans le cadre d'une hémorragie digestive (patient 10) avec respectivement des EC rénales (patients 5,13) et mésentériques (patients 8,10).

Les examens urinaires révèlent une hématurie et leucocyturie chez deux de ces patients avec EC rénales (patient 5,13), également présentes chez le patient sans EC rénale, où il peut s'agir d'une infection urinaire mais également de la manifestation d'EC non mises en évidence à l'histologie.

Parmi eux (patient 10), un a présenté comme seul symptôme, une anémie d'aggravation lente et progressive sur plusieurs semaines, ceci dans le cadre d'EC mésentériques, signe peu fréquemment lié aux EC selon la littérature. A relever qu'une coloscopie quelques jours auparavant ne montrait pas de lésions coliques. Le patient est décédé d'une hémorragie digestive aiguë. Aucun facteur favorisant n'est relevé chez ce patient.

3. Symptômes ou signes cliniques évocateurs d'EC mais non reconnus

Rétrospectivement, dans le groupe EC, trois patients ont présenté, avant leur décès, chacun plusieurs symptômes ou signes cliniques évocateurs d'EC (insuffisance rénale aiguë, lésions cutanées, hypertension artérielle nouvelle, examen urinaire avec leucocyturie et hématurie) (patient 1,3,4). Considérant un groupe âgé, aux multiples facteurs de risques cardiovasculaires, le diagnostic d'EC aurait pu être évoqué.

4. EC asymptomatiques

Dans les six autres cas (patient 6,7,9,11,12,14,15) les patients sont restés asymptomatiques, sans signes cliniques évocateurs. Il s'agit d'EC rénales, pancréatiques et spléniques. Les examens complémentaires montrent une leucocyturie et une hématurie mais avec des germes associés, dans 3 cas d'EC rénales (patient 6,12,14), un cas d'EC pancréatiques (patient 5) et dans un cas d'EC spléniques (patient 15).

Comme il est souvent relevé dans la littérature, les erreurs de diagnostic ne sont pas rares. Le diagnostic différentiel est large et s'adresse à l'hypersensibilité médicamenteuse, à la néphrotoxicité aux produits de contraste, aux vasculites <22>, à la cryoglobulinémie, à la nécrose sous warfarine, à la thrombopénie à l'héparine, à l'endocardite bactérienne <23>, aux macroembolies aortiques ou cardiaques. Nos constatations illustrent bien cette difficulté puisque les 4 patients, où le diagnostic d'EC a pu être évoqué (un anemortem, les trois autres rétrospectivement), ne sont pas morts de l'affection. De plus, les quatre patients décédés de la maladie n'exprimaient pas de signes évocateurs d'EC.

Les médecins, dans leur pratique, ne sont que rarement confrontés au phénomène d'EC, comme la plupart des études sur autopsies non sélectives le démontrent. Mais en présence de facteurs favorisants, tels l'angiographie, la fréquence d'EC s'élève. En effet une étude française récente (2003), prospective, faite auprès de 800 cas après procédures radiologiques, montre une fréquence de 4% de EC <24>. Une autre étude japonaise en 2003 auprès de 1786 patients ayant subi une angiographie montre la présence d'EC dans 1,4% des cas <25>. Toutefois, d'autres études antérieures révèlent des chiffres moins importants de 0.08 à 0.8% <26,27>.

Sites atteints

Les localisations des EC dans notre collectif, par ordre de fréquence décroissant, sont rénales, spléniques, cutanées, mésentériques, puis pancréatiques et pulmonaires. Dans la littérature en revanche, la localisation est d'abord cutanée puis rénale. Les autres localisations sont de fréquence identique <4,6>.

Rein

L'atteinte **rénale** plus fréquente dans notre étude n'est guère surprenante car le rein est un organe à haut débit artériel, ce qui explique cette localisation habituelle. C'est ainsi que lorsque 2 sites sont atteints, le rein l'est toujours.

Les signes cliniques d'EC rénales, dans l'ordre de fréquence décroissant, sont une **hématurie microscopique**, une **leucocyturie** puis une **péjoration de la fonction rénale**.

La présence d'hématies et de leucocytes au sédiment urinaire n'est pas expliquée par des infections urinaires plus fréquentes dans ce groupe, si nous considérons la présence ou non de germes urinaires associés. L'hématurie et la leucocyturie sont donc probablement à mettre en relation avec les EC rénales. A relever également que la présence d'hématies est toujours associée aux leucocytes et non le contraire.

L'analyse de la fonction rénale reste limitée par le peu d'examen sanguins réalisés (Tableau VII), ce qui s'explique par l'entrée dans l'établissement récente ou par l'attitude adoptée de soins de confort en fin de vie. Les valeurs de la créatinine sont toutes plus élevées dans notre collectif d'embolies à cholestérol par rapport au groupe contrôle, même en l'absence de lésions rénales démontrées, cela de façon inexplicable à moins que certaines d'entre elles aient échappé à l'examen histologique.

Les manifestations cliniques rénales rapportées dans la littérature sont identiques aux nôtres avec en plus une éosinophilurie jamais recherchée chez nos patients.

Rate

La deuxième localisation, **splénique**, est restée asymptomatique. Une splénomégalie ou une douleur de l'hypochondre gauche semble possible, mais n'a été relevée ni dans notre étude ni dans la littérature.

Peau

Comme d'autres auteurs le rapportent, il s'agit de lésions de type **livedo reticularis**, de **nodules inflammatoire** et de **purpura**.

Dans notre étude seuls deux cas sont relevés avec des lésions cutanées. La question se pose de savoir si, dans les autres cas, les lésions cutanées étaient réellement absentes, ou plutôt non décrites, ou encore non reconnues. L'examen anatomo-pathologique est probablement peu contributif car les lésions cutanées sont dans un premier temps principalement de type inflammatoire et donc peu visibles après le décès. D'autre part, des ulcères ou des nécroses secondaires à des EC peuvent être mises sur le compte d'autres étiologies plus fréquentes et mieux connues. Des ulcères des orteils ont effectivement été mis en évidence chez un des patients du groupe EC, imputées par le médecin en charge du patient à une insuffisance artérielle chronique. Il n'y a pas eu

d'examen histologique à ce niveau, ce qui ne permet pas de conclure à des lésions d'EC.

Autres sites

Les autres cibles **mésentérique**, **pulmonaire** et **pancréatique** sont rares dans notre étude et dans la littérature.

c) Facteurs de risque pour les EC

Nous nous sommes intéressés aux facteurs classiquement admis comme favorisant le phénomène d'emboles à cholestérol, tels une athéromatose avancée, le sexe masculin, les interventions intra-vasculaires (absentes chez tous nos patients), l'anticoagulation thérapeutique et la thrombolyse <4>.

Ces notions étaient basées sur des « case report » ou des études sans analyse comparative de type cas-contrôle.

Athéromatose

Tous les patients avec EC présentent une athéromatose modérée à sévère (15 cas/15) contre 13/35 dans le groupe contrôle. Cette différence est significative, mais il faut nuancer cette donnée par le caractère subjectif de l'évaluation de l'importance de l'athéromatose. En effet il ne s'agit pas d'une mesure précise mais d'une impression macroscopique sans qu'il existe de critère strict.

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature où est également retenu qu'une athéromatose est nécessaire au développement d'EC.

Anticoagulation

Une anticoagulation thérapeutique est reconnue dans la littérature pour favoriser les EC par déstabilisation de la plaque d'athérome en enlevant le thrombus protecteur <4>. Dans notre étude, un seul patient (6%) du groupe EC est au bénéfice d'une anticoagulation thérapeutique contre 9% (3/34) dans le groupe contrôle (p=1). De plus,

l'anticoagulation n'a été introduite pour suspicion d'embolie pulmonaire, chez ce patient que 3 jours avant le décès et les EC sont décrits comme anciens et non à l'origine du décès.

Nos constatations vont donc à l'encontre de la littérature <4> et se trouvent renforcées par l'observation qu'une anticoagulation thérapeutique, fréquente dans notre collectif d'âge gériatrique (fibrillation auriculaire chronique, embolie pulmonaire...), n'a pas non plus favorisé le développement d'EC.

Quant à une anticoagulation prophylactique elle est également plus fréquente dans le groupe contrôle (45% versus 20%), présente chez 3 patients avec EC seulement et ne peut pas non plus être considérée comme un facteur favorisant.

Antiagrégation

L'utilisation des antiplaquetaires est aussi plus importante dans le groupe contrôle, et n'est donc pas un facteur de risque pour le développement d'EC.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Nous n'avons pas identifié un facteur de risque cardiovasculaire unique (tabac, HTA, diabète, obésité, hypercholestérolémie) plus souvent lié aux phénomènes d'EC, le facteur le plus important étant la gravité de l'artériosclérose plutôt que son étiologie principale.

Dans notre étude (Tableau XII), aucun autre facteur que l'athéromatose modérée à avancée n'est donc significativement lié aux EC, peut-être en raison de la petite taille de notre collectif. Le diabète et l'anticoagulation prophylactique s'approchent toutefois des valeurs significatives.

d) Causes des décès

Le lien direct entre l'apparition d'EC et le décès est probable dans 4 cas/15 où s'observent une perforation colique, des rectorragies, ainsi qu'une décompensation cardiaque aiguë sur hypervolémie dans le contexte d'une insuffisance rénale aiguë. La plupart des patients, les $\frac{3}{4}$ précisément, ne sont donc pas décédés des conséquences directes d'EC.

Près de la moitié des patients avec EC sont décédés d'une décompensation cardiaque sévère. Ceci est compréhensible au vu de l'âge et de l'athérosclérose avancée toujours présente.

Un autre patient présente des EC anciens (signe de fibrose périlésionnelle), décédé lui aussi d'une pathologie sans relation avec les EC (Embolie pulmonaire massive).

Le phénomène d'EC n'est pas obligatoirement aigu et mortel contrairement à ce qui était supposé il y a quelques années dans la littérature <28>. En effet, il faut considérer d'une part la maladie multisystémique d'embolies à cholestérol avec atteinte d'organes multiples, dont la clinique est floride et le pronostic sombre et d'autre part la présence d'EC dans un ou deux organes, de manière peu importante et sans atteinte fonctionnelle, situation probablement la plus fréquente. Dans ce sens, une étude récente hollandaise de 833 cas d'EC, le plus grand collectif étudié, montre que la plupart des décès ne sont pas causés par les EC. L'étude montre une prédominance de décès par infarctus du myocarde (30%), suivi par rupture d'anévrisme (18%), sepsis (17%), décompensation cardiaque (12%), puis par embolies de cholestérol multisystémique (10%), et insuffisance rénale (2,4%) <21>.

La question principale demeure sans doute de savoir si la reconnaissance de la maladie du vivant du patient peut avoir des conséquences thérapeutiques. Or, la connaissance du diagnostic antemortem dans le cas des 4 patients décédés des suites d'EC, n'aurait probablement pas changé l'évolution fatale. En effet, le traitement est le plus souvent décevant et se limite à des mesures symptomatiques (antalgie, amputations). Beaucoup d'essais thérapeutiques ont été effectués recourant aux antiplaquettaires ou aux dextrans, mais les résultats jusqu'à récemment ont été peu concluants <29,30>. Une éradication de la source emboligène par la chirurgie est séduisante <31>, mais la localisation peut rendre le geste délicat et, s'agissant de patients le plus souvent âgés, souffrant d'artériosclérose avancée, le risque opératoire est élevé. Toutefois, lorsque le diagnostic d'EC est évoqué, l'arrêt d'une anticoagulation thérapeutique ou non doit être discuté, particulièrement devant une maladie multisystémique d'embolies à cholestérol. En revanche les derniers essais montreraient l'efficacité d'un traitement corticoïde. En effet, les EC s'accompagnent d'une importante composante inflammatoire qui pourrait expliquer leur efficacité <32,33,34>. Les échanges plasmatiques (LDL phérèse) semblent montrer un certain bénéfice <35>. L'efficacité des hypolipémiants se profile, ceci probablement par stabilisation de la plaque d'athérome, mais sans que cela puisse être encore prouvé <36>, <37>.

Au delà de ces essais de traitements, dans la situation de MSEC avec insuffisance rénale aiguë l'hémodialyse doit être envisagée, malgré le pronostic sombre mais pas toujours léthal <38>. Dans les formes multisystémiques, le pronostic à 6 mois est très mauvais, allant de 64 à 100% de décès <6,39>. Toutefois, lorsque seule une atteinte cutanée est présente, le pronostic devient favorable, le site emboligène étant souvent alors plus distalement situé et aucun organe noble touché.

6) CONCLUSION

Chez des patients avec une artériosclérose avancée, le risque d'EC est probablement non négligeable, bien qu'aucune étude sur cette population n'ait été réalisée. L'étude française s'intéressant aux EC post-cathétérisme sans sélection de l'âge et de l'importance de l'artériosclérose montre la présence déjà de 4% d'EC, chiffre probablement plus élevé dans une population âgée. Afin de diminuer les risques, un abord radial plutôt que fémoral pourrait être préconisé.

Cette entité est importante à connaître dans la mesure où elle peut conduire à un changement thérapeutique, comme l'arrêt de l'anticoagulation en cas de développement multisystémique de cette maladie qui, bien que rare, est mortel dans une proportion non négligeable à court terme. Ceci est d'autant plus vrai si un traitement efficace voit le jour.

Le développement d'embolies à cholestérol avec atteinte limitée n'est en revanche pas forcément létal et la clinique demeure peu spécifique. Il est donc probable que ce phénomène soit sous-estimé. Par exemple, lors de gestes invasifs nécessitant le recours à des produits de contraste, l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë peut être mise à tort sur le compte de produits iodés. Une telle erreur de diagnostic amènerait toutefois à ne pas discuter l'arrêt d'une éventuelle anticoagulation, ce qui peut être fatal au patient par le développement d'une MSEC.

L'apport et l'évolution de nouvelles techniques, notamment l'angioIRM permettront d'éviter en partie les gestes diagnostics invasifs. Mais certaines données, dont la mesure précise des pressions dans les cavités cardiaques et surtout l'angioplastie, coronaire et rénale en particulier, nécessiteront encore des gestes intravasculaires.

L'introduction et l'utilisation en Suisse dans la fin des années quatre-vingt des statines, dont le pouvoir de stabilisation de la plaque d'athérome est reconnu, amènera peut-être à diminuer l'incidence des embolies à cholestérol. L'introduction préventive de statines avant un geste invasif pourrait, peut-être, limiter le risque d'embolisation d'EC. Une étude prospective de patients devant subir un cathétérisme, randomisés en 2 groupes (avec ou sans statines les mois précédant le geste) et chez qui serait suivis durant plusieurs semaines le sédiment urinaire, la fonction rénale, le fond d'œil et les éosinophiles sanguins, permettrait peut-être une meilleure connaissance de la prévalence de cette pathologie tout en offrant une possibilité de traitement prophylactique.

Etant donné la faible prévalence des EC, la reconnaissance de cette pathologie pourrait à priori être considérée comme sans importance. Toutefois, un diagnostic de certitude peut s'avérer utile dans deux circonstances particulières : l'apparition d'une insuffisance rénale après un geste artériel invasif attribué à tort au produit de contraste d'une part, et le développement d'une MSEC sous anticoagulation thérapeutique d'autre part.

7) FIGURES



Fig.1. Manifestation cutanées d'embolies à cholestérol. Présence d'un livedo reticularis et érosion focale

Rhim E, cutaneous manifestation of cholesterol embolism, 2004, emedicine

< www.emedi.com/derm/topic.628.htm >



Fig.2; Manifestation cutanée d'EC. Chez un homme de 76 ans ayant subi une angiographie.

Rhim E, cutaneous manifestation of cholesterol embolism, 2004, emedicine

< www.emedi.com/derm/topic.628.htm >

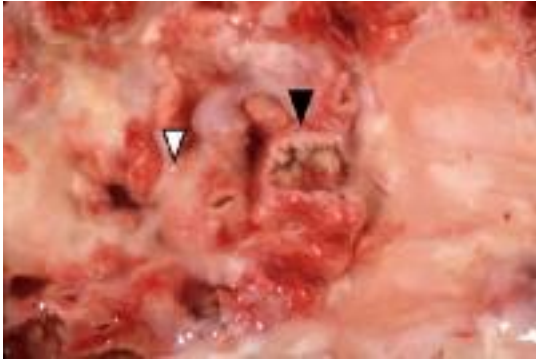


Fig.3 ; aorte avec plaque ulcérée (flèche noire), photographiée dans l'eau, afin d'augmenter la réflexion des cristaux de cholestérol (flèche blanche).

Rhim E, cutaneous manifestation of cholesterol embolism, 2004, emedicine

< www.emedi.com/derm/topic.628.htm >

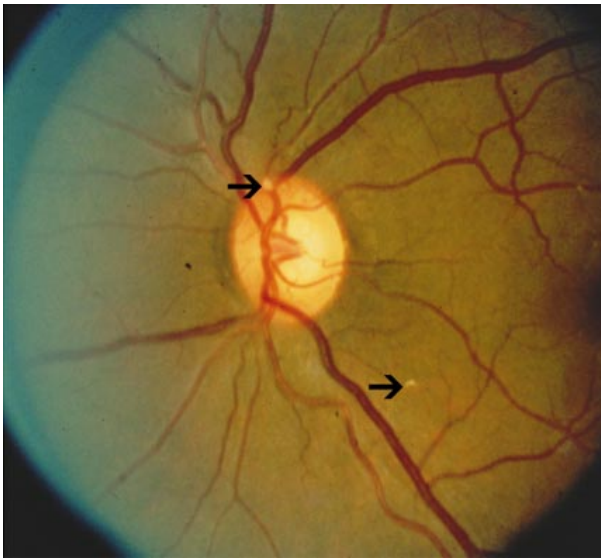


Fig.4; fond d'oeil; plaques d'Hollenhorst

D.L. McDonagh, Assessing the patient with suspected stroke, Emerg Med 2002; 34(3):32-43

<http://mdchoice.com/emed/drugs.asp?template=423&page=detail&type=8&id=939>

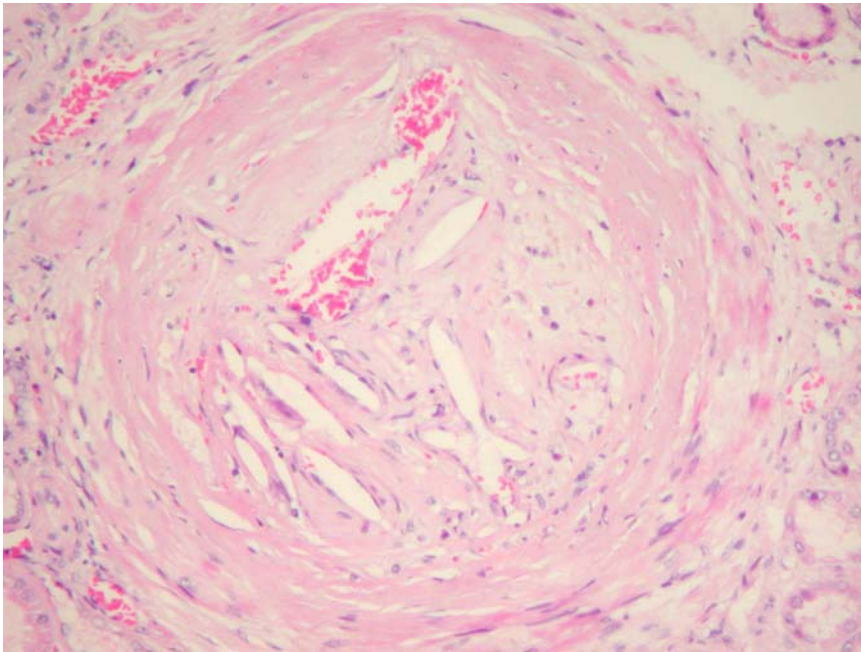


Fig.5; histologie d'une vaisseau rénal obstrué par des cristaux de cholestérol chez le patient 1 de notre étude

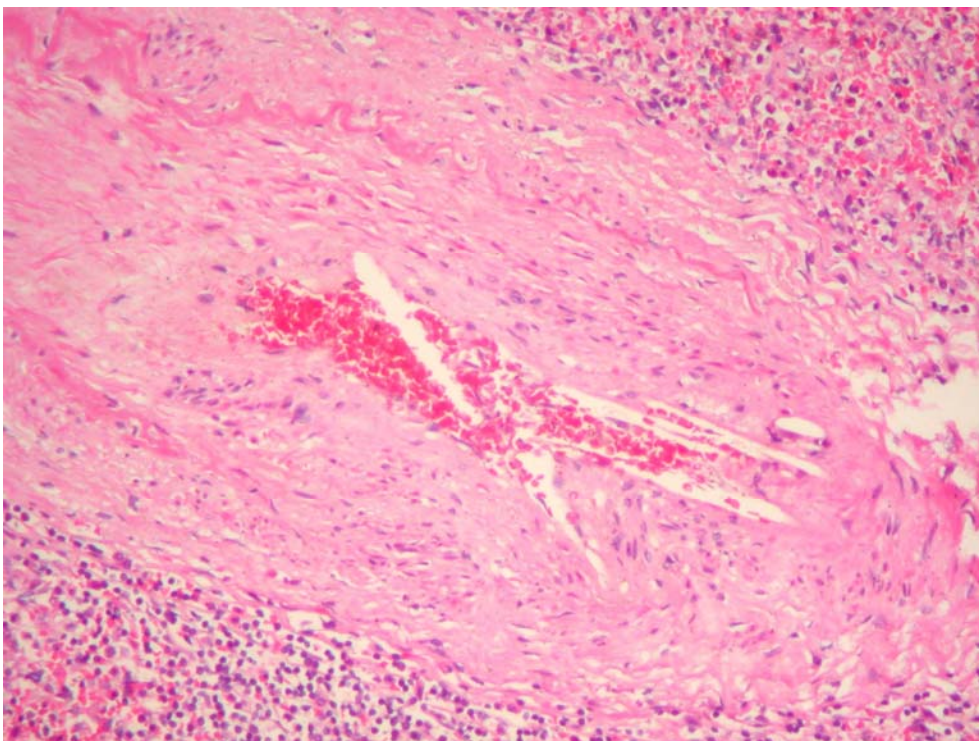


Fig. 6 ; histologie d'un vaisseau splénique obstrué par des EC chez le patient 15 de notre étude

8) ANNEXES

Annexe 1

Evolution de la fonction rénale chez les patients avec EC non rénales

		créat. J-31	créat. J-7	créat J-1
Patient	1	413	330	510
	2		166	144
	3		870	686

Annexe 2

Examens sanguins chez les patients avec EC (dernières valeurs)

		éosinophiles	VS	leucocytes	amylase	CK
Patient	1	0,34	11	6800		137
	2	0	6	10500		
	3	0		17500		143
	4	19	110	11000		20
	5	3	115	10900		
	6	1		12500		
	7	2		9500		97
	8	1		8300	12	9
	9	0		5000		
	10	3		9000		
	11	6		8600		
	12	3		5100		
	13	0		6200		
	14	3		9400		
	15	3		6700		

9) REFERENCES

1. Rhodes JM. Cholesterol crystal embolism: an important "new" diagnosis for the general physician. *Lancet*. 1996 ; 347 :1641.
2. Flory CM . Arterial occlusion produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945;21:549-58.
3. Om A, Ellehham S, Di Sciascio A, et al. Cholesterol embolism: an underdiagnosed clinica entity. *Am Heart J* 1992; 1321-26.
4. Hauben MN, Norwich, Shapiro E. Multiple cholesterol emboli syndrome. *Angiology* 1995 ; 46 :779-84.
5. Darsee JR. Cholesterol embolism: the great masquerader. *South Med J*. 1979;72: 174-80.
- 6.Moolenaar W. Cholesterol crystal embolisation to the alimentary tract. *Gut* 1996; 38(2): 196-200.
7. Scully RE. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1991;325:536-72.
- 8.Goldman M. Necrotising glomerulonephritis associated with cholesterol microemboli. *BMJ* 1985; 209:205-6.
9. Alexander RD. Contrast media-induced oliguric renal failure. *Arch Intern Med* 1978; 138: 381-84.
- 10.Byrd L. Radiocontrast-induced acute renal failure. A clinical and pathophysiologic review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 270-79.
11. Hollenhorst R W. Significance of bright plaques in the retinal arterioles. *JAMA* 1961; 178: 123-9.
12. Coburn JW, Agre KL . Renal thromboembolism, atheroembolism and other acute diseases of the renal arteries. *Disease of the kidney*. 5th ed. Boston, 1993: 2129-30.
13. LyeWC. Renal cholesterol embolic disease, case report and review of the literature. *Am J Nephrol*.1993; 13: 489-93.
14. Cosio FG.Atheroembolic renal disease causes hypoconplementaemia. *Lancet* 1985;ii: 118-21.
15. Fine MJ. Cholesterol crystal embolization, a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987;38: 769-84.
- 16.Maurizi CP. Atheromatous emboli: a postmortem study with special reference to lower extremities. *Arch Pathol* 1968; 86: 528-534.
17. Ramirez G. Cholesterol embolization. *Arch Int Med* 1978;138: 1430-32
18. Anderson WR. Evaluation of lower extremity muscle biopsies in the diagnosis of atheroembolism. *Arch Pathol* 1968; 86: 535-41.
- 19.Hulley SB. *Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach*. 1st ed. Baltimore, 1988: 148
20. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991 ; 44 : 859-61
21. Moolenaar W. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 1996; 25:653-7.
22. Young DK. Multiple cholesterol emboli syndrome simulating necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 1986; 13: 423:6.
23. Cholesterol emboli mimicking acute bacterial endocarditis. *Heart Lung* nov-dec 2002;31 (6): 452-4.
24. Alamartine E. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedure. *Eur J Intern Med* 2003;14, issue 7.
25. Fukumoto Y. Incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrom *Journal of American College of cadiology* 2003; 42 : 211-216.

26. Rosansky SJ, Deschamps EG. Multiple cholesterol emboli syndrome after angiography. *Am J Med Sci* 1984; 288: 45-48.
27. Kealy WF. Atheroembolism. *J Clin Pathol* 1978; 31: 984-89.
28. Balestra B. *Schweiz-Rundsch-Med-Prax.* 1994 10 ; 83(19) :566-9.
29. Bruns FJ. Control of cholesterol by discontinuation of anticoagulation therapy. *Am J Med Sci* 1978; 275: 105-8.
30. Kassirer. Atheroembolic renal disease. *N Eng J Med* 1969; 280: 812-7.
31. *Curr opin Cardiol* 1996 ; 11(5) : 533-42.
32. Belenfant X. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol embolism. *Am J Kid Dis* 1999; 22: 840-50.
33. Nakahama H. Small dose oral corticosteroid treatment rapidly improved renal function in a patient with an acute aggravation of chronic renal failure due to cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transp* 2001; 16:872-873.
34. Mann SJ. Treatment of atheroembolization with corticoids. *Am J Hypertens* 2001; 14: 831-4.
35. Hasegawa M. Apheresis in the treatment of cholesterol embolic disease. *Ther Apher Dial.* 2003; 7: 435-8.
36. Finch. Livedo reticularis caused by cholesterol embolization may improve with simvastatin. *British Journal of Dermatology* 143(6), 1319-20.
37. Kawakami Y. Management of multiple cholesterol embolization syndrom-case report. *Angiology* 1990; 41: 248-52.
38. Theriault J. Atheroembolic renal failure requiring dialysis. *Nephron Clin Pract* 2003; 94(1):11-8.
39. Mayo RR, Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996; 100: 524-9.