

NOUVEAUTÉS SUR L'ATTEINTE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE CHEZ LA PERSONNE AYANT UN DIABÈTE

par **Olivier BOURRON*** (Paris)

■ *L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une des atteintes classiques de la macroangiopathie diabétique qui touche aussi bien les patients diabétiques de type 1 que de type 2. L'AOMI est un enjeu majeur de santé publique puisqu'il s'agit d'une complication fréquente et grave du diabète pourtant restée longtemps moins étudiée et moins bien dépistée que les autres complications vasculaires du diabète. L'artériopathie des membres inférieurs chez le patient diabétique correspond au développement d'une maladie artérielle occlusive chronique des membres inférieurs liée à l'athérosclérose mais aussi à la calcification de la paroi artérielle (médiacalcoses), spécifique de l'artériopathie diabétique, dont l'importance dans la physiopathologie de l'AOMI a été renforcée ces dernières années. Ces dernières années, de nouvelles données épidémiologiques et physiopathologiques ont permis de mieux comprendre le développement de l'AOMI et de laisser entrevoir de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques.*

Mots-clés : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, Macroangiopathie, Diabète, Morbi-mortalité cardiovasculaire, Pied diabétique, Prévention.

I / INTRODUCTION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une des atteintes classiques de la macroangiopathie diabétique qui touche aussi bien les patients diabétiques de type 1 que de type 2. L'AOMI doit être impérativement recherchée chez tous les patients diabétiques de par les graves complications auxquelles elle est associée (troubles de la marche, altération de la qualité de vie, troubles trophiques, morbi-mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire). Pourtant cette complication est longtemps restée moins étudiée que les autres complications du diabète. Ces dernières années, un intérêt accru s'est développé pour mieux explorer l'AOMI au cours du diabète tant sur le plan de la recherche fondamentale que clinique. Ainsi nous verrons les données récentes sur l'épidémiologie et la physiopathologie de l'AOMI. Nous verrons aussi comment, en 2023, on diagnostique l'AOMI chez un patient diabétique et comment on traite un patient diabétique avec AOMI en 2023.

II / DONNÉES RÉCENTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La prévalence de l'AOMI dans la population diabétique de type 2 varie, suivant les études, les populations étudiées (âge, durée du diabète, niveau de risque cardiovasculaire) et les méthodes diagnostiques utilisées, entre 4,6% dans l'étude ADVANCE à 24% dans

l'étude PRO-ACTIVE (13). Les données disponibles concernant le diabète de type 1 (DT1) sont plus rares. Dans l'étude EDIC, la prévalence de l'AOMI définie par un indice cheville-bras inférieur (IPS) à 0,8 ou 0,9 était respectivement de 16,7% et 45,6% chez les patients présentant un DT1 (4). Dans l'étude de Pittsburgh concernant le DT1 apparu dans l'enfance, les femmes atteintes de DT1 depuis 30 ans en moyenne avaient une prévalence de l'AOMI (définie par un IPS inférieur à 0,8) de plus de 30%, contre seulement 11% pour les hommes (5).

Le risque d'AOMI est deux à trois fois plus important dans la population diabétique que non diabétique (6-8). Parmi les patients avec AOMI, les patients diabétiques, par rapport aux patients non diabétiques, ont une atteinte artérielle plus sévère et un pronostic global moins bon, incluant un doublement de la mortalité (9). Les femmes diabétiques sont particulièrement exposées à ce sur-risque (10). La prévalence de l'AOMI est particulièrement forte chez les patients présentant une neuropathie périphérique; un patient sur deux avec un trouble trophique dû à la neuropathie présente, en effet, une AOMI (11). Bien que l'incidence des amputations diminue ces dernières années, on estime que près de deux-tiers des amputations non traumatiques réalisées, le sont chez des patients diabétiques et l'AOMI en est l'un des facteurs de risque principal (12, 13). Des données similaires ont été observées au Canada, où l'incidence annuelle des amputations a diminué ces dernières années, sans augmentation des revascularisations, ce qui pourrait suggérer une moindre incidence de l'AOMI sévère, ces dernières années (14).

III / QUELS PATIENTS SONT À RISQUE DE DÉVELOPPER UNE AOMI EN 2023 ?

Le tabac :

L'étude UKPDS s'est intéressée, entre autres, aux déterminants de la présence d'une AOMI, définie par la présence d'au moins deux critères parmi les suivants: un index de pression systolique (IPS) à la cheville < 0,8, l'abolition des deux pouls sur au moins une des deux jambes et/ou la présence d'une claudication intermittente. Cette étude interventionnelle avait pour but de démontrer que la prise en charge intensive du diabète de type 2 pourrait réduire le risque de complications diabétiques. Cette étude a montré que le statut tabagique actif était associé à un triplement du risque d'AOMI par rapport aux patients de l'étude qui n'avaient jamais fumé (OR = 2,9; IC à 95% [1,46 - 5,73]) (15).

L'équilibre glycémique chronique :

L'étude UKPDS a montré que l'hyperglycémie, évaluée par la mesure de l'HbA1c, était indépendamment associée à l'incidence de l'AOMI. Chaque augmentation de 1% de l'HbA1c était associée à une augmentation de 28% du risque d'AOMI (OR = 1,28; IC à 95% [1,12-1,46]) (15). Dans la cohorte ARIC, où 1894 patients diabétiques ont été suivis pendant 10 ans, l'incidence de l'AOMI (définie par la présence d'un IPS < 0,9 et/ou d'une claudication intermittente et/ou la réalisation d'une revascularisation et/ou d'une amputation) était d'autant plus importante que l'HbA1c était élevée et ce, particulièrement au-delà de 7,5% d'HbA1c, avec un risque relatif 4,5 fois plus élevé de claudication intermittente ($p=0,007$) et d'un critère composite « AOMI » associant hospitalisation pour AOMI, revascularisation et amputation ($p<0,001$) (16). Une étude plus récente, réalisée à partir d'une large cohorte de patients présentant un diabète de type 2, a mis en évidence une association entre la prévalence de l'AOMI et les HbA1c inférieure à 6,0% et supérieure ou égale à

8,0%(17). Cette étude montre aussi que la variabilité glycémique est aussi corrélée à la présence d'une AOMI (17). Dans une très large cohorte de patients avec diabète de type 2 suivis pendant plus de 5 ans, la variabilité glycémique était associée aux évènements majeurs des membres inférieurs, incluant la survenue d'une AOMI ou d'une ischémie critique (18). Cette association entre AOMI et variabilité glycémique a été confirmée par une méta-analyse regroupant 23 études publiées après 2015 (19). Enfin l'HbA1c semble un marqueur plus fort de l'ischémie critique que de l'AOMI prise dans sa globalité (20).

Durée du diabète / présence de complications associées :

L'étude UKPDS a montré que chaque année supplémentaire après le diagnostic du diabète était associée à une augmentation de 10 % du risque d'AOMI (OR = 1,10; IC à 95 % [1,05 - 1,15]), la prévalence de l'AOMI passant de 1,2 % au diagnostic du diabète à 12,5 % après 18 ans d'évolution (15). Dans une étude de suivi prospectif, le risque relatif d'AOMI par rapport aux hommes non diabétiques était de 1,39 [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,82-2,36] pour une à cinq années de diabète, 3,63 (IC à 95 % : 2,23 - 5,88) pour 6 à 10 années de diabète, 2,55 (IC à 95 % : 1,50 à 4,32) pour 11 à 25 années de diabète et 4,53 (IC à 95 % : 2,39 à 8,58) pour plus de 25 ans de diabète (21). Cette relation durée du diabète/AOMI reflète sans doute l'imprégnation glycémique chronique à laquelle a été exposé l'organisme des patients et les conséquences que cela peut avoir sur la macro- mais aussi la micro-circulation. Ceci a été suggéré à la fois dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2 par plusieurs études montrant l'association entre complications micro-angiopathiques du diabète et risque d'AOMI. Dans les deux types de diabète (DT1 et DT2), le risque d'AOMI [odds ratio (OR)] était augmenté en présence d'une maladie coronarienne (OR: 9,3 contre 3,5), d'une néphropathie diabétique (OR: 3,0 contre 2,8), d'une neuropathie (OR: 7,9 contre 1,8). En revanche, la relation entre rétinopathie, rétinopathie sévère, micro- et macroalbuminurie n'est retrouvée que dans le diabète de type 2 (22, 23). En particulier, une association indépendante a été identifiée entre les stades de la rétinopathie diabétique et l'AOMI dans une grande cohorte de patients avec diabète de type 2 initialement indemnes d'AOMI et suivis prospectivement pendant 7 ans. La rétinopathie non proliférante était associée à un doublement du risque d'AOMI (hazard ratio, HR: 2,31 [IC à 95 % : 1,43 - 3,81], P = 0,0006) et, en cas de rétinopathie proliférante, ce risque était multiplié par 3 (HR: 3,14 [1,40 - 6,15], P=0,007). La rétinopathie a fourni des informations pronostiques supplémentaires pour stratifier le risque d'AOMI, suggérant son utilité en tant que prédicteur de la survenue d'une AOMI (22). Cette association entre rétinopathie et AOMI pourrait s'expliquer par des processus physiopathologiques communs à ces deux complications et, en particulier, à l'atteinte de la fonction micro-circulatoire qui pourrait contribuer au développement de l'AOMI.

L'AOMI et la cardiopathie ischémique partageant des facteurs de risque communs, il n'est pas étonnant que le risque d'AOMI incidente lors des 6 années de suivi de l'étude UKPDS soit multiplié par 3 en cas de cardiopathie préexistante (15). Il semblerait cependant que la présence d'une cardiopathie ischémique soit associée à la localisation proximale de l'AOMI et que la maladie microvasculaire, quant à elle, soit associée à l'AOMI distale.

Age :

Habituellement décrite après 50 ans, la prévalence de l'AOMI augmente fortement après 65 ans. Dans l'étude UKPDS, la prévalence de l'AOMI augmente de 10 % pour chaque année supplémentaire (OR = 1.10; IC 95 % [1.05 - 1.15]) (15). Cette relation est confirmée

dans l'étude BARI-2D avec un risque d'AOMI augmenté de près de 30 % pour chaque tranche de 10 ans d'âge supplémentaire (24).

Sexe :

Le sexe masculin a parfois été associé à l'incidence de l'AOMI mais cette association n'est pas toujours trouvée (15, 25). En revanche, les femmes habituellement protégées du risque cardiovasculaire dans la population générale, perdent cette protection notamment vis-à-vis de l'AOMI que ce soit dans le cadre du diabète de type 2 ou du diabète de type 1 (10, 24).

L'hypertension artérielle :

L'étude UKPDS a montré que chaque augmentation de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique était associée à une augmentation de 25 % du risque d'AOMI (OR = 1,25 ; IC à 95 % [1,10 - 1,43]) (15). Dans l'étude ADVANCE, le risque d'AOMI augmentait de 13 % par tranche de 10 mmHg de pression artérielle systolique (HR : 1,13 [IC à 95 % : 1,07 - 1,19], $p < 0,0001$) (25).

La dyslipidémie :

Différents profils lipidiques ont été associés au risque d'AOMI. Chaque diminution de 0,1 mmol/L de HDL était associée à une augmentation de l'incidence de l'AOMI de 22 % dans l'étude UKPDS (OR = 1,22 [IC à 95 % : 1,07 - 1,39]) (15). Dans l'étude SURDIAGENE, parmi 1 339 participants sans antécédent d'AOMI au départ, le risque d'AOMI était plus faible dans le tertile supérieur (vs inférieur) du cholestérol HDL (HR : 0,54 [IC à 95 % : 0,30 - 0,95], $p = 0,03$) ou ApoA-I (HR : 0,50 [IC à 95 % : 0,28 - 0,86], $p = 0,01$) et plus élevé dans le tertile supérieur du rapport cholestérol total/cholestérol HDL (HR : 2,81 [IC à 95 % : 1,61 - 5,04], $p = 0,0002$) et cholestérol non HDL (HR : 1,80 [IC à 95 % : 1,06 - 3,12], $p = 0,03$) (26).

L'inflammation :

La CRP est associée de manière non linéaire à la survenue des événements artériels majeurs aux membres inférieurs (amputation et/ou revascularisation) dans une grande étude prospective observationnelle de suivi pendant 6 ans d'une cohorte de patients avec diabète de type 2. Certains biomarqueurs de l'inflammation, comme TNFR1, sont associés à la survenue de l'AOMI et permettent de mieux stratifier le risque d'AOMI que les facteurs de risque classiques d'AOMI (27)

IV / TOPOGRAPHIE DE L'AOMI AU COURS DU DIABÈTE :

En général, la distribution de la maladie artérielle au cours du diabète est distale avec une prédilection pour la localisation sous-poplitée, mais elle n'est pas différente dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2 (23). Elle est souvent associée à une calcification des artères, appelée médiacalcosse, et à des occlusions longues des artères plutôt qu'à une sténose. Par rapport au patient non diabétique, l'AOMI se développe de manière diffuse et distale, bilatérale et symétrique, en particulier au niveau des artères sous le genou. On observe une forte prévalence d'occlusions longues dans les artères tibiales qui se produisent plus fréquemment que la sténose. Cette distribution lésionnelle s'oppose à l'atteinte proximale des grosses artères, due aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle) et qui est souvent focale (unique ou multiple), uni ou bilatérale et asymétrique (28).

V / QUOI DE NEUF SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AOMI AU COURS DU DIABÈTE ?

La maladie artérielle chez les patients diabétiques est à la fois morphologiquement et pathologiquement différente de l'AOMI des patients non diabétiques. Bien que la pathogénie de l'AOMI au cours du diabète ne soit pas encore entièrement clarifiée, on distingue deux mécanismes pathogéniques clés contribuant à l'AOMI : 1) l'athérosclérose et 2) l'artériosclérose associée à une calcification de la média appelée médiacalcosse.

L'athérosclérose classique, responsable de l'atteinte proximale dans l'AOMI chez le patient diabétique, est due aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (tabac, dyslipidémie, hypertension, diabète). La dysfonction endothéliale, caractéristique de l'atteinte athérosclérotique, est causée par de multiples facteurs induits par l'hyperglycémie chronique, tels que la surproduction de produits finaux de la glycation avancée (AGE), le stress oxydatif et l'inflammation (29). La formation de produits avancés de la glycation, favorisée par l'hyperglycémie, et leur liaison à leurs récepteurs (RAGE) aboutit à l'activation de la voie pro-inflammatoire NFκB induisant l'augmentation de l'expression de cytokines proinflammatoires comme ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), E-selectin, IL-1a (interleukine 1a), IL-6, et TNF-α (*tumor necrosis factor-α*). Ces cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose (30). En outre, la migration du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) vers l'intima est un précurseur de l'athérosclérose (31-33). La dysfonction endothéliale et l'hyperglycémie sont associées à une coagulation pathologique. Dans des conditions métaboliques anormales (hyperglycémie, insulino-résistance), le diabète est considéré comme un état prothrombotique caractérisé par un certain nombre de changements dans les niveaux et/ou l'activité des facteurs de coagulation (PAI-1, vWF, fibrinogène...), une dysfonction plaquettaire ainsi qu'une fibrinolyse altérée, qui augmentent le risque de formation de thrombus (6, 34, 35).

L'artériosclérose, dans son évolution ultime est caractérisée par une calcification de la média, la médiacalcosse qui est très fortement associée à l'artériopathie occlusive. La prévalence de la médiacalcosse chez les patients diabétiques augmente avec l'âge et l'insuffisance rénale. La neuropathie est également souvent associée à cette médiacalcosse. Dans une étude conçue pour déterminer les facteurs associés à la calcification artérielle sous le genou dans le diabète de type 2, l'âge, le sexe masculin, les antécédents de maladie cardiovasculaire et la neuropathie étaient les variables indépendamment associées au score scannographique de calcification des artères de jambes à l'inclusion (36). La progression de la calcification artérielle sous le genou était associée aux triglycérides circulants, au RANKL (ligand du récepteur activateur de NF-κB) circulant, aux antécédents de cardiomyopathie ischémique, au score de calcification initial et à la durée du suivi (37). La calcification artérielle des jambes est un processus actif qui s'auto-entretient avec le temps et peut évoluer encore plus rapidement sous l'influence de ces facteurs (37). Longtemps considérées comme un processus dégénératif passif, les calcifications artérielles sont désormais reconnues comme un processus hautement régulé. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer le développement des calcifications artérielles. Des microcalcifications contenues dans des vésicules matricielles peuvent être libérées dans certaines conditions par les cellules musculaires lisses vasculaires (CML) et les macrophages. Ces vésicules matricielles vont constituer un environnement favorable au développement des cristaux de phosphate de calcium. De plus, les corps apoptotiques et les débris nécrotiques dérivés des CML et des macrophages favorisent le développement de ces micro-calcifications. Les micro-calcifications ainsi

formées fusionnent en masses plus importantes au voisinage de la matrice extracellulaire riche en collagène. Ces calcifications surviennent d'autant plus facilement que dans certaines conditions, apparaît un déséquilibre entre inhibiteurs de la minéralisation et facteurs pro-calcifiants. De plus, les cellules de différentes origines possibles (CML, cellules précurseurs situées au niveau de l'adventice, ostéoprogéniteurs circulants, péricytes,...) subissent une différenciation ostéoblastique conduisant à un processus de minéralisation actif sous l'effet de facteurs pro-calcifiants (38). Ce processus de calcification aboutit à la formation de feuilletts calcifiés au sein de la paroi artérielle, de calcification nodulaire voire même de véritables formations osseuses avec une architecture semblable à celle que l'on voit dans l'os (39). Cette calcification va progresser de manière concentrique jusqu'à l'oblitération de la lumière artérielle. Récemment il a été montré que les artères calcifiées sous le genou, contrairement à ce que l'on pouvait croire, étaient aussi le siège de thrombi chronique (40). Plus étonnant encore, les thrombi présents au niveau des artères sous le genou n'étaient quasiment jamais associés à la présence de plaques d'athérome mais au contraire étaient fortement associés à la médiocalcose. Ceci suggère donc que la médiocalcose, est associée à des anomalies locales favorisant la survenue de phénomènes thrombotiques artériels qui expliqueraient, au moins en partie, l'occlusion chronique artérielle.

Une atteinte de la microcirculation (atteinte microangiopathique) a aussi été décrite au niveau des membres inférieurs des patients diabétiques et participerait à la physiopathologie de l'AOMI (28).

Enfin, un défaut d'angiogenèse a été observé dans des modèles animaux de diabète et confirmé chez les patients présentant un diabète. Ce défaut d'angiogenèse est associé à un moins bon pronostic dans les modèles d'ischémie des membres postérieurs de souris diabétiques et chez les patients atteints de diabète (41). Cependant, l'administration de facteurs de croissance recombinants tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A) n'a offert aucun avantage thérapeutique dans les essais cliniques sur l'AOMI, ce qui suggère que la régulation de l'angiogenèse va au-delà des interactions ligand-récepteur. Les ARN non codants sont des régulateurs essentiels de l'expression génique qui contrôlent différentes voies physiopathologiques impliquées dans le développement de l'AOMI, notamment l'angiogenèse et l'inflammation. Des microRNA, comme miR-130b pourraient être des médiateurs du développement de l'AOMI chez les patients et les souris diabétiques. En ciblant directement l'inhibine- β -A (INHBA), un membre antiangiogénique de la superfamille de TGF- β , miR-130b favoriserait une angiogenèse rapide dans les cellules endothéliales. Par ailleurs, l'expression de miR-130b/INHBA est corrélée à la présence d'une AOMI chez les patients diabétiques. L'administration locale ectopique de miR-130b ou de siARN ciblant INHBA a permis d'améliorer le flux sanguin et de limiter la nécrose des membres chez les souris diabétiques après ligature de l'artère fémorale. L'axe miR-130b/INHBA pourrait donc être une piste thérapeutique pour lutter contre l'AOMI diabétique. D'autres microRNA ont été impliqués dans la physiopathologie de l'AOMI au cours du diabète (42).

VI / COMMENT DIAGNOSTIQUER L'AOMI EN 2023 ?

Pourquoi dépister l'AOMI chez le patient diabétique ?

Il est important de dépister systématiquement et au moins une fois par an l'AOMI chez un patient diabétique, car du fait de la neuropathie diabétique souvent associée, la symptomatologie de l'AOMI peut être masquée (43). En effet, même en présence d'une AOMI sévère, le patient peut être totalement asymptomatique sans qu'il n'y ait de claudication

intermittente (stade 2 de la classification de Leriche et Fontaine) ni de douleurs de décubitus (stade 3 de la classification de Leriche et Fontaine). A l'inverse la présence d'un trouble trophique (stade 4 de la classification de Leriche et Fontaine) n'est pas synonyme d'AOMI sévère, une plaie pouvant survenir chez un patient diabétique avec neuropathie isolée. La classification de Leriche et Fontaine n'est donc pas adaptée à la gradation de la sévérité de l'artériopathie diabétique. Il a par ailleurs été montré que les patients avec AOMI asymptomatique présentaient un moins bons profil des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et une moindre prescription des traitements préventifs cardiovasculaires (44). Dépister précocement une AOMI asymptomatique permettra ainsi 1) d'optimiser le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires avec pour but de limiter à la fois la progression de l'AOMI et le risque d'événements cardio-vasculaires associés; 2) de rechercher d'autres atteintes vasculaires associées qui majorent la morbi-mortalité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, anévrisme de l'aorte abdominale,...); 3) de réaliser un geste de revascularisation en cas de symptômes marqués (claudication intermittente serrée, douleurs de décubitus, troubles trophiques); 4) de proposer au patient un programme d'éducation thérapeutique pour prévenir le risque podologique chez un patient au risque podologique très important. L'association de l'AOMI et de la neuropathie expose en effet le patient à un risque podologique multiplié par 6. Le risque podologique est alors au grade 2 pour ces patients diabétiques qui présentent à la fois une neuropathie et une AOMI.

Comment dépister l'AOMI chez le patient diabétique ?

L'examen clinique reste l'examen de référence pour le diagnostic d'AOMI (45). Bien que les symptômes puissent être parfois masqués par la présence d'une neuropathie, il convient de rechercher systématiquement la présence d'une claudication intermittente et d'évaluer le périmètre de marche qui précisera la sévérité de l'AOMI en terme de retentissement fonctionnel (PM < 200 m et *a fortiori* < 100 m = critère de sévérité). La douleur de la claudication est typique de par le fait qu'elle survient à la marche et toujours pour la même distance parcourue (le périmètre de marche), qu'elle cède au repos et réapparaît à nouveau à la reprise de la marche pour la même distance, qu'elle correspond à une douleur du membre inférieur à type de serrement, de constriction ou de crampe et dont la localisation se situe en aval de la lésion vasculaire. Le praticien s'attachera également à interroger sur la présence de douleurs de décubitus. Ces douleurs obligent parfois le patient à laisser pendre la jambe en dehors du lit pour limiter la douleur en position allongée. Ces manifestations douloureuses de l'AOMI sont souvent absentes du fait de la présence possible d'une neuropathie périphérique concomitante. Ainsi, moins d'un tiers des patients diabétiques avec AOMI ont une claudication et en cas d'ischémie sévère, 50 % des patients diabétiques n'ont pas de claudication (46). Enfin l'examen clinique s'attachera à rechercher les pouls pédieux, tibiaux postérieurs, poplités et fémoraux. Mais un tiers des patients diabétiques avec AOMI ont encore un pouls palpable, parfois avec une AOMI distale sévère (47). L'auscultation des axes vasculaires (fémoral, aortique) pourra permettre de dépister une sténose vasculaire à l'origine d'un souffle. L'examen du pied est parfois très évocateur de la présence d'une AOMI : le pied est froid, cyanosé, dépilé, la peau est fine et atrophique, le temps de recoloration cutanée peut être allongé, il peut aussi y avoir une onycho-dystrophie liée à l'AOMI. A des stades plus avancés, le diagnostic clinique d'AOMI peut se faire sur la présence de troubles trophiques (plaie atone ou nécrotique). L'indice de pression systolique (IPS), la mesure de la pression trans-cutanée en oxygène (TcPO₂), la pression de gros orteil et l'écho-doppler sont des méthodes non invasives qui permettent d'explorer la vascularisation artérielle des

membres inférieurs à la recherche d'une AOMI. L'IPS est défini, pour chaque membre inférieur, comme le rapport de la pression artérielle systolique (PAS) mesurée à la cheville sur la pression artérielle systolique brachiale (PAS cheville/PAS bras). La valeur de l'IPS est obtenue par la moyenne de 2 ou 3 mesures successives, réalisées en position allongée, au repos depuis quelques minutes. Pour augmenter la sensibilité du test, il faudra prendre la valeur de la pression humérale la plus élevée des deux bras et la valeur de pression de cheville la plus basse des 2 jambes. La mesure de l'IPS de cheville peut être mise en défaut dans certaines circonstances comme la présence d'une neuropathie, d'une médiacalcosse et d'artères incompressibles. Dans notre expérience, dans 20% des cas, les artères de jambes sont incompressibles et dans 58% des cas, l'IPS peut sembler normal alors qu'il y a une AOMI parfois sévère (48). Dans ces cas-là, et notamment pour évaluer la capacité de cicatrisation d'une plaie, d'autres techniques d'évaluation de l'hémodynamique fonctionnelle distale peuvent être utilisées comme la TcPCO₂ et la mesure de la pression au gros orteil. La mesure de la TcPO₂ est fondée sur l'utilisation d'une électrode polarographique de type Clark, associée à un système de réchauffement de la peau entre 43 et 45°C. La pression du gros orteil ou pression systolique digitale peut être mesurée par différentes techniques (pléthysmographie à jauge de contrainte, laser-doppler, capillaroscopie). Comme pour l'IPS de cheville, on peut aussi calculer un indice de pression systolique au gros orteil correspondant au rapport de la pression du gros orteil sur la pression humérale. Le *tableau 1* résume les valeurs normales et pathologiques de ces différents tests de dépistage de l'AOMI. La sensibilité de ces différents tests d'hémodynamique fonctionnelle pour le dépistage de l'AOMI est de 42% pour l'IPS de cheville, de 83% pour la TcPO₂ et de 84% pour la pression d'orteil. La spécificité pour le dépistage de l'AOMI est quant à elle de 80% pour l'IPS de cheville, de 63% pour la TcPO₂ et de 78% pour la pression d'orteil (48, 49). Enfin, en cas d'anomalies de ces tests ou de plaie artérielle, *a fortiori* si celle-ci tarde à cicatriser, il conviendra de faire un doppler artériel qui permettra un diagnostic anatomique de l'AOMI. Compte-tenu de la topographie des lésions (multiples, distales et, en particulier, jambières, préservant les artères du pied), le doppler artériel devra décrire avec précision les 3 axes artériels de jambe et les artères du pied. Un diagnostic plus précis des lésions artérielles visualisées à l'écho-doppler pourra être apporté par la réalisation d'un angio-scanner, d'une angio-IRM ou d'une artériographie des membres inférieurs. L'angio-scanner est une technique plus sensible pour le dépistage des lésions hémodynamiques significatives notamment distales (sensibilité de 92 à 95%) mais dont les limites (artéfacts dus aux calcifications, imagerie radio-ionisante, agents de contraste néphrotoxiques, coût plus élevé) font que le doppler lui est préféré en première intention. L'angio-IRM peut-être une solution alternative chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère et pour qui le doppler ne permet pas de trancher définitivement sur la nécessité de réaliser une artériographie pour réaliser un geste de dilatation per-artériographie ou à visée diagnostique avant un geste de pontage. Les avantages de l'IRM sont l'absence d'irradiation et la néphrotoxicité limitée du produit de contraste (même s'il existe un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère). Ses désavantages sont la résolution spatiale limitée, la présence d'artéfacts liés aux débit sanguin ou à la présence de stents et les contre-indications habituelles (corps étranger ferromagnétique, claustrophobie). Enfin, l'artériographie est l'examen de référence. Elle permet d'avoir une imagerie de haute résolution du système artériel et de réaliser si besoin une thérapie endovasculaire. Les principaux inconvénients sont les complications locales (hématome du triangle de Scarpa, parfois compliqué de choc hémorragique, faux-anévrisme, dissection artérielle, infection au point de ponction...), le risque d'embolies de cholestérol, les réactions allergiques à l'iode, le risque d'insuffisance rénale particulièrement chez les patients présentant une néphropathie

Tableau 1. - **Caractéristiques des tests évaluant l'hémodynamique fonctionnelle artérielle distale** (valeurs seuil associées à la présence d'une AOMI et à sa sévérité, indications, avantages, inconvénients).

Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IPS : indice de pression systolique, TcPO2 : pression transcutanée en oxygène, IPSGO : indice de pression systolique au gros orteil.

	Pression de cheville (mmHg)	Indice de Pression Systolique de cheville IPS cheville	TcPO2 (mmHg)	Pression d'orteil (mmHg)	Indice de Pression Systolique d'orteil IPSGO
Valeurs pathologiques	-	0,9-1,3	<60	80-120	>0,7
Valeurs compatibles ischémie critique	<50	-	<10	<30	-
Valeurs compatible avec une cicatrisation de plaie sans revascularisation	>50	>0,5	>25-30	>30	-
Indication du test pour dépistage AOMI asymptomatique	OUI		NON	NON	
Indication du test pour dépistage AOMI avec plaie du pied	OUI		OUI	OUI (en cas de discordance entre IPS et tcPO2)	
Avantages	-Peu coûteux -Très bonne sensibilité et spécificité		-Mesure semi automatisée -Très bonne sensibilité et spécificité	-Mesure semi automatisée -Très bonne sensibilité et spécificité -Mesure moins influencée par la médiacalcose	
Inconvénients	-Temps -Nécessité d'avoir un doppler de poche -Surestimation des valeurs en cas de médiacalcose (moins sensibilité en cas de médiacalcose)		-Temps -Coût de l'appareil -Sous-estimation en cas d'œdème des membres inférieurs (moins spécificité en cas d'œdème)	-Coût de l'appareil -Mesure impossible en cas d'hallux amputé ou d'hallux trop court	

préexistante et le risque de surcharge vasculaire chez les patients insuffisants cardiaques. Le risque d'insuffisance rénale est rare si le DFG est supérieur à 35-40 mL/mn et est prévenu par des procédures d'hydratation avant et après l'artériographie et la réalisation d'artériographies sélectives avec de faibles volumes de produits de contraste injectés (6, 45).

Nouvelles méthodes diagnostiques de l'AOMI, perspectives :

De nouvelles technologies expérimentales sont apparues ces dernières années pour diagnostiquer l'AOMI (50). L'angiographie au carmin d'indigo permet d'évaluer la microcirculation et la revascularisation angiosomique mais a l'inconvénient d'être une technique invasive. L'échographie de contraste permet l'évaluation de la perfusion musculaire notamment au mollet mais les données sont limitées sous la cheville et l'acquisition des données est opérateur-dépendant. L'imagerie hyperspectrale permet l'évaluation de l'oxygénation des tissus mais peut être biaisée par de potentielles maladies respiratoires concomitantes. Des biocapteurs injectables permettent aussi de mesurer la concentration en oxygène des

tissus plutôt que l'oxygénation vasculaire mesurée par des techniques non invasives classiques. Le dispositif est un biocapteur à phosphorescence implanté dans le tissu d'intérêt. Les biocapteurs sont des hydrogels souples, flexibles, millimétriques et biocompatibles. Sur la base du degré d'oxygénation locale des tissus, le biocapteur produira une phosphorescence mesurable par un photodétecteur dans un lecteur externe. Les niveaux d'oxygène des tissus peuvent ainsi être surveillés en temps réel et en continu. Ces dispositifs ont obtenu le marquage CE (50).

VII / PRONOSTIC DE L'AOMI EN 2023 :

- *Qualité de vie altérée / fragilité de la population avec AOMI :*

La présence d'une AOMI chez un patient diabétique peut être associée à une altération de la qualité de vie par une atteinte fonctionnelle (claudication intermittente avec réduction du périmètre de marche, douleurs de décubitus, dysfonction érectile). Par ailleurs, la population diabétique avec AOMI au stade d'ischémie critique est une population particulièrement fragile. Lorsqu'on évalue cette fragilité par des scores, la fragilité dans cette population est importante allant de 27 à 88% (51). Les patients « fragiles », souvent dénutris, bénéficient, en terme de réduction de la mortalité, d'une approche moins agressive en terme de revascularisation. Une meilleure évaluation de l'état nutritionnel et de la fragilité des patients avec AOMI au stade d'ischémie critique est donc essentielle pour guider le traitement (51, 52).

- *Risque d'amputation*

L'AOMI, souvent associée à la neuropathie, est un facteur de risque majeur d'amputation au niveau des membres inférieurs (53). Le critère d'évaluation des évènements majeurs de membres inférieurs (appelé MALE) inclut d'ailleurs les amputations en plus des revascularisations. L'évaluation de l'état inflammatoire peut aider à identifier des patients avec AOMI au stade d'ischémie critique à risque d'échec de revascularisation artérielle et plus susceptibles de développer des complications après revascularisation. Les concentrations élevées d'IL-1 et IL-6, de CRP, de TNF α , de HMGB-1, d'OPG et de sortiline semblent être utiles pour mettre en évidence un pronostic artériel moins favorable chez les patients chez qui une procédure de revascularisation artérielle a été décidée (54, 55). À l'inverse de faibles concentrations d'omentine sont corrélées à un moins bon pronostic artériel (54). Un autre élément associé au risque d'amputation chez les patients diabétiques avec AOMI est l'utilisation de diurétiques. Une méta-analyse basée sur une étude transversale et cinq études longitudinales (47 612 patients au total) portant sur les diurétiques thiazidiques et/ou les diurétiques de l'anse a mis en évidence une association significative entre l'utilisation de diurétiques et le risque d'amputation (OR: 1,75 [IC à 95%: 1,53-1,99; p<0,001) chez les patients présentant une AOMI ou à haut risque d'AOMI et ce, particulièrement chez les patients avec diabète (56). D'autres études prospectives doivent être menées pour mieux comprendre les mécanismes qui lient diurétiques et amputations. Une des hypothèses est que l'hypovolémie induite par les diurétiques pourrait aggraver l'AOMI en diminuant la perfusion distale. Une telle hypothèse a aussi été évoquée pour expliquer l'association entre inhibiteurs des SGLT2 et amputations. L'utilisation de diurétiques chez ces patients doit donc être parcimonieuse, en envisageant des alternatives chaque fois que possible. L'équilibre du diabète semble un élément important à prendre en compte pour évaluer le risque d'amputation chez un patient avec AOMI. Dans une grande cohorte américaine de plus de 26 000 patients chez qui une procédure de revascularisation artérielle a été réalisée,

l'HbA1c était associée au risque d'amputation (57). Ainsi une HbA1c supérieure à 8 % était associée à un doublement du risque d'amputations dans cette étude (HR : 2.05 [IC à 95 % : 1,87 - 2,26]).

- Mortalité

La présence d'une AOMI chez un patient diabétique est associée à une diminution de l'espérance de vie (1, 58). Cet excès de mortalité s'explique en partie par une morbi-mortalité cardiovasculaire très élevée (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque congestive,...) (1, 59). Chez les patients avec diabète de type 2, la réduction de l'index de pression systolique à l'orteil et/ou à la cheville est associée à un risque accru de morbidité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues, indépendamment des facteurs de risque traditionnels (60). Il est ainsi important de dépister la cardiopathie ischémique silencieuse chez les patients avec AOMI, surtout chez ceux qui n'ont pas le traitement médical cardiovasculaire préventif optimal. Chez ceux qui ont un traitement déjà optimisé et qui sont strictement asymptomatiques, le dépistage de la cardiopathie ischémique se discute (61). Cependant, avec l'amélioration de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, les causes non cardiovasculaires de mortalité augmentent dans les populations de patients diabétiques avec AOMI et, en particulier, la mortalité par cancer. La mortalité par cancer, dans l'étude ADVANCE, atteignait près de 4,3 % durant les 5 ans de durée médiane de suivi dans la population avec AOMI soit un sur-risque de 30 % de mortalité par cancer par rapport aux patients diabétiques sans AOMI [HR :1,32 (IC à 95 % : 1,02-1,70), p = 0,03] (62).

VIII / QUEL TRAITEMENT POUR PRÉVENIR L'AOMI OU SES COMPLICATIONS CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE ?

La *figure 1* résume la prise en charge optimale d'un patient avec AOMI, de manière à éviter la progression de l'atteinte artérielle ainsi que les complications secondaires de l'AOMI.

VIII-A/ TRAITEMENT MÉDICAL

La prise en charge du patient diabétique avec AOMI requiert d'avoir recours à une équipe multidisciplinaire (diabétologue - chirurgien vasculaire - infectiologue - radiologue - pédicure podologue - médecin spécialisé dans la médecine physique/réadaptation - infirmière...).

- Diététique - Activité physique

La diète méditerranéenne (régime enrichi en huile d'olive extra vierge, en fruits à coque, en fibres, en acides gras insaturés, polyinsaturés et omega-3) pourrait prévenir la survenue d'une AOMI (63). L'activité physique a démontré un bénéfice en terme d'amélioration des signes fonctionnels liés à l'AOMI et, en particulier, une méta-analyse a montré une amélioration du périmètre de marche après réadaptation à la marche chez des patients avec AOMI significative (64).

- Sevrage tabagique

Le sevrage tabagique est un élément essentiel du traitement médical de l'AOMI. En effet, même en cas d'AOMI à un stade avancé, le sevrage tabagique permet d'améliorer les signes fonctionnels d'AOMI, d'augmenter l'indice de pression systolique à la cheville, de limiter le recours à la revascularisation artérielle et surtout de diminuer la mortalité à 5 ans. Bien que

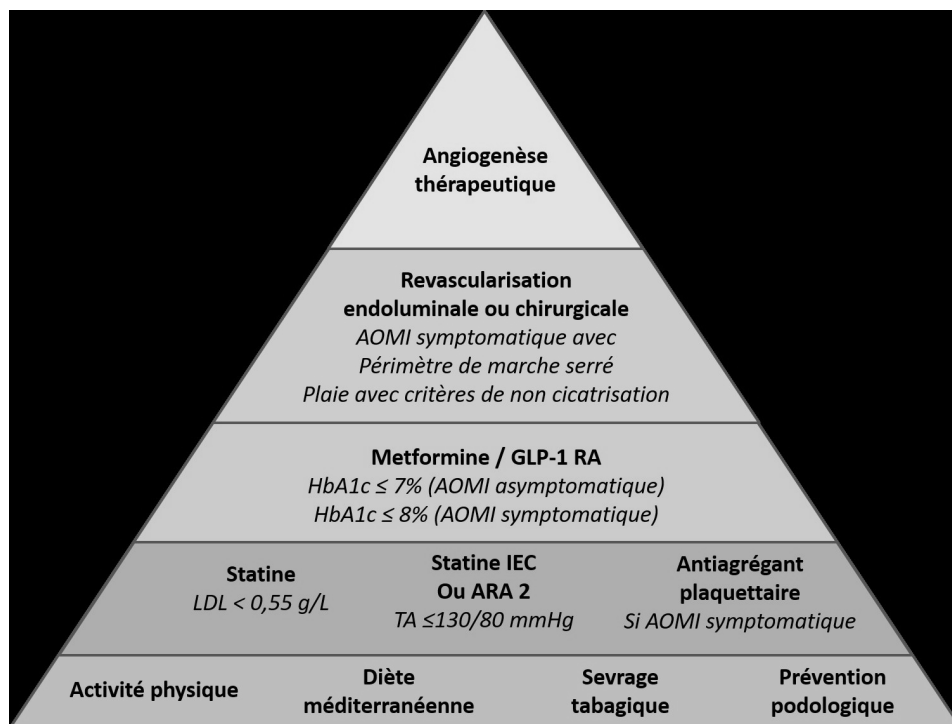


Figure 1. - **Traitements pour prévenir l'AOMI ou limiter ses complications chez le patient diabétique.**
 Abréviations : AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, GLP-1 RA : agoniste des récepteurs au
 GLP-1, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagoniste des récepteur de l'angiotensine 2,
 LDL : Low Density Lipoprotein Cholesterol, TA : tension artérielle, TcPO2 : pression transcutanée en oxygène,
 IPSGO : indice de pression systolique au gros orteil.

l'arrêt du tabac diminue le risque d'AOMI, une récente étude de cohorte a démontré qu'il fallait jusqu'à 30 ans pour que le risque d'AOMI des personnes qui ont arrêté de fumer atteigne celui des personnes qui ne fument pas, alors que le risque d'insuffisance corona-rienne revient à la ligne de base dans les 20 ans qui suivent le sevrage tabagique (65).

- Traitement du diabète

Dans une méta-analyse de cinq études portant sur des patients diabétiques de type 1, le risque d'AOMI était augmenté de 18 % pour chaque point d'HbA1c (66). Dans l'étude UKPDS, chaque diminution d'1% de l'HbA1c était associée à une réduction du risque d'AOMI de 28%(15). Cependant ce bénéfice n'a pas persisté dans la période de suivi de cette étude (67). Chez les patients atteints de diabète de type 2, le contrôle intensif de la glycémie dans l'étude ACCORD a été associé à une réduction du risque d'AOMI. L'HbA1c moyenne était un puissant prédicteur de l'AOMI avec un doublement du risque pour chaque hausse de 1% de l'HbA1c (HR : 2,07 pour une augmentation de 1% de l'HbA1c [IC à 95% : 1,67 - 2,57, p<0,0001). L'amélioration du contrôle glycémique était un puissant facteur prédictif d'une diminution du risque de survenue ultérieure d'AOMI. Cette étude suggère qu'un contrôle strict de la glycémie, même sur une courte période, a le potentiel de réduire le risque de perte de membre (68). Dans l'étude ADVANCE, chez des patients diabétiques de type 2, aucun effet protecteur du contrôle glycémique intensif n'a, par contre,

été observé (69). Un contrôle glycémique agressif pour abaisser l'HbA1c n'a pas semblé réduire les taux d'occlusion artérielle périphérique dans l'étude DCCT/EDIC, mais a réduit l'incidence des calcifications artérielles périphériques chez les patients diabétiques de type 1 (4). De manière élégante, une équipe a montré le rôle important de l'équilibre glycémique dans le risque d'AOMI en comparant les patients diabétiques greffés du rein seul ou d'une double greffe rein-pancréas (70). Dans cette étude, la greffe rein-pancréas par rapport à la greffe rénale seule était associée à un moindre risque d'AOMI, de revascularisation et d'amputation. Dans cette étude l'HbA1c, de façon attendue, était à 5,6% dans le groupe greffe rein-pancréas versus 7,8% ($p < 0,01$) dans le groupe greffe rénale seule. Une autre étude comparant les deux types de greffe avait montré que le risque était significativement diminué dans le groupe greffe rein-pancréas, mais uniquement après une durée prolongée de 10ans suggérant que l'équilibre glycémique n'avait un impact que sur le très long terme (71).

Au cours des dernières années, la mise à disposition de nouveaux anti-diabétiques a conduit à un changement de paradigme dans la gestion du diabète. La prise en charge du diabète est ainsi passée du simple contrôle glycémique à la réduction active des événements cardiovasculaires indésirables. En particulier, les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) et les agonistes des récepteurs du *glucagon like peptide-1* (GLP1-RA) ont démontré un bénéfice majeur en terme de réduction des événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) dans plusieurs études (72-75). Ces traitements sont donc largement recommandés chez les patients diabétiques avec AOMI dont le risque cardiovasculaire est particulièrement élevé comme nous l'avons vu précédemment et ce, d'autant plus que ce bénéfice cardiovasculaire persiste en cas d'AOMI (76, 77).

Alors que les effets protecteurs cardiovasculaires sur les événements cardiovasculaires (MACE pour *MAJOR Cardiovascular Events*) des SGLT2i et des GLP1-RA ont été largement démontrés depuis plusieurs années, les effets de ces nouveaux traitements sur la maladie artérielle des membres inférieurs ont été moins bien évalués.

- Agonistes des récepteurs au GLP-1 et AOMI :

Les données des études interventionnelles concernant l'impact des GLP-1 RA sur l'AOMI sont rares et, par conséquent, des conclusions sûres concernant leurs effets ne peuvent être tirées. Des études prospectives sont nécessaires pour examiner l'impact des GLP-1RA sur les incidents liés à l'AOMI, y compris les événements indésirables majeurs des membres, les amputations des membres inférieurs et les procédures de revascularisation.

Néanmoins, des données suggèrent un effet potentiellement bénéfique des GLP1-RA sur les artères des jambes. Une analyse post hoc de l'étude LEADER a montré que le liraglutide était associé à une réduction des amputations par rapport au placebo. Dans une grande étude de cohorte, l'utilisation d'un GLP1-RA était associée à une réduction du risque du critère composite MALE (*MAJOR Lower limb Events*), composé de la survenue d'une ischémie critique des membres inférieurs nouvellement diagnostiquée, d'une revascularisation des artères des membres inférieurs ou d'une amputation au niveau du membre inférieur) en comparaison à l'utilisation d'un SGLT2i après 2 ans de suivi. Cette association était largement due à la réduction de l'incidence de l'ischémie critique aux membres inférieurs. Les incidences de MACE et de ses composantes, y compris la mort cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, étaient similaires entre les deux groupes de traitement (77). Une autre étude a rapporté une supériorité possible des GLP1-RA par rapport aux inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 en termes de protection des membres

inférieurs (amputation, ischémie critique et revascularisation) (77). Les effets des GLP1-RA sur l'athérosclérose et la fonction endothéliale pourrait jouer un rôle dans la protection contre les événements majeurs du membre inférieur (MALE).

De manière intéressante l'effet protecteur des GLP-1 RA (liraglutide et sémaglutide) sur les événements athérotrombotiques est le même chez les patients avec ou sans AOMI (76).

- Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) et AOMI

Bien que les essais cliniques sur les SGLT2i n'étaient pas principalement conçus pour déterminer l'interaction entre l'AOMI et le traitement par inhibiteur du SGLT2, une analyse secondaire des données de l'étude CANVAS a révélé, au cours du suivi, une association significative entre la canagliflozine et l'incidence des amputations des membres inférieurs, qui sont connues comme étant un marqueur d'AOMI (78). Cependant, les études spécifiquement réalisées avec la dapagliflozine et l'empagliflozine n'ont pas retrouvé de sur-risque d'amputation. La relation entre les SGLT2i et l'AOMI reste discutée. Certaines études et notamment des méta-analyses n'ont montré aucun risque accru d'amputation par rapport au placebo alors que d'autres ont, au contraire, trouvé une association mais qui n'existait que dans le sous-groupe canagliflozine (79-83). Les études en vraie vie ont été rassurantes, ne retrouvant pas d'augmentation du risque d'amputation avec cette classe thérapeutique, y compris chez les patients diabétiques de plus de 75 ans (84, 85). Les SGLT2i était d'ailleurs associé à des risques plus faibles d'insuffisance cardiaque et d'événements indésirables des membres inférieurs par rapport au iDPP4 chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'AOMI dans une autre étude en vie réelle (86). Une des explications à l'association entre iSGLT2 et amputation résiderait dans l'effet hypovolémique de ces traitements qui pourrait être associé à une diminution de la perfusion artérielle distale et favoriserait ainsi le risque d'amputation. Cette théorie est renforcée par l'association démontrée entre les concentrations de copeptine, un marqueur de l'état d'hydratation et de la volémie, avec le risque d'amputation et également avec l'association entre l'utilisation de diurétiques et le risque d'amputation (87,88). Le fait que l'association avec les amputations ressorte particulièrement avec la canagliflozine pourrait être expliquée par le fait que cette molécule aurait un effet hypovolémique plus important que les autres iSGLT2.

- Insulino-sensibilisateurs :

Des études ont montré un possible bénéfice des traitements insulino-sensibilisateurs (metformine et glitazones) par rapport aux traitements insulino-sécréteurs sur le risque d'événements majeurs de jambe(89). Une étude récente observationnelle chez 100 patients avec diabète de type 2 et AOMI suivis pendant 12 mois a montré une diminution du risque d'événements majeurs aux membres inférieurs (amputations et revascularisations) (90). La metformine pourrait aussi être bénéfique en terme de protection vis-à-vis de la calcification des artères de jambe. En effet une association entre prise de metformine et un score calcique artériel de jambe a été retrouvé chez les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire (91).

Enfin, l'objectif en terme d'HbA1c est d'atteindre une HbA1c $\leq 7\%$ voir $\leq 8\%$ en cas d'AOMI symptomatique.

- Antiagrégant plaquettaire/anticoagulant

Alors que le bénéfice-risque pour la prescription d'un antiagrégant plaquettaire dans l'AOMI asymptomatique chez le patient en prévention primaire n'est pas démontré, la place

de l'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire et chez le patient avec AOMI symptomatique est pleinement justifiée. Dans une analyse post hoc de l'essai CAPRIE testant le clopidogrel versus l'aspirine chez des patients en prévention secondaire, le clopidogrel était supérieur à l'aspirine dans le sous-groupe des 6 452 patients atteints d'AOMI clinique, avec des réductions significatives de la mortalité cardiovasculaire (diminution du risque relatif de 24 %) et des événements cardiovasculaires majeurs (diminution du risque relatif de 22 %), avec un bénéfice similaire dans le sous-groupe des patients atteints de diabète (92). Dans l'étude EUCLID, réalisée chez des patients avec AOMI symptomatique, le ticagrelor n'a pas montré de bénéfice par rapport au clopidogrel en terme de réduction du risque cardiovasculaire (93). Outre la réduction des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC, mortalité cardiovasculaire), l'anti-agrégation plaquettaire les patients avec AOMI symptomatique a montré une réduction des événements périphériques de jambes (moins de revascularisation artérielle de jambe et moins d'amputation aux membres inférieurs) (94). La double anti-agrégation plaquettaire associant aspirine et clopidogrel versus aspirine seule, testée dans l'étude CHARISMA, a permis de réduire le risque d'infarctus du myocarde seul sans réduire les autres événements cardiovasculaires chez les patients avec AOMI et ce, avec un risque très augmenté d'hémorragies. Ces résultats ont conduit à ne pas recommander la double anti-agrégation plaquettaire dans cette indication (95). L'aspirine reste l'anti-agrégant de choix, le clopidogrel pouvant être prescrit en cas d'intolérance/allergie à l'aspirine. Bien que le niveau de preuve soit assez faible, les recommandations européennes de l'ESC recommandent, après une revascularisation artérielle endovasculaire, une double anti-agrégation plaquettaire pendant un mois (aspirine + clopidogrel) (92). La triple anti-agrégation plaquettaire (aspirine - clopidogrel - cilostazol) après revascularisation artérielle n'a pas montré de bénéfices par rapport à la double anti-agrégation en terme de réduction des événements majeurs au niveau des membres inférieurs, seule une diminution du risque d'amputation mineure ayant été notée (96). En cas de pontage chirurgical, la double anti-agrégation plaquettaire a montré un bénéfice par rapport à l'aspirine seule mais uniquement en cas de pontage prothétique, pas en cas de pontage veineux (97). L'association anti-agrégant plaquettaire - antivitamine K n'a pas montré de bénéfice mais, au contraire, un risque hémorragique significativement plus important (98).

En tant qu'anticoagulant oral, le rivaroxaban a fait ses preuves dans l'AOMI. Dans l'essai VOYAGER PAD, le rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à de l'aspirine à faible dose a significativement réduit les événements ischémiques aigus des membres par rapport à l'aspirine seule (99). Par ailleurs des données montrent que la prise de nouveaux anticoagulants oraux, comparé à la prise d'anti-vitamine K, est associée à moins d'événements majeurs aux membres inférieurs (100).

- Traitements ciblant le LDL cholestérol

De nombreux arguments prouvent les avantages des statines sur le développement de l'AOMI(101). Dans le registre REACH, comprenant près de 6 000 patients avec AOMI dont 62 % sous statines, l'utilisation d'une statine était associée à un risque diminué d'aggravation de l'AOMI, d'aggravation de la claudication ou d'apparition d'une ischémie critique. L'utilisation d'une statine était aussi associée à un moindre recours à la revascularisation et à la chirurgie d'amputation (102). Abaisser fortement le LDL-cholestérol avec un inhibiteur de la PCSK9 (niveau moyen de 0,31 g/L de LDL-cholestérol sous evelocumab) est associé à une diminution des événements indésirables majeurs des membres inférieurs définis comme une ischémie aiguë des membres, une amputation majeure ou une revascularisation périphérique urgente pour ischémie (103). Les anticorps anti-PCSK9 n'ont pas d'AMM

dans l'AOMI mais ces résultats suggèrent qu'abaisser le LDLcholestérol réduirait le risque de développer une AOMI ou limiterait sa progression. Les recommandations actuelles visent à atteindre un objectif de LDL < 0,55 g/L chez le patient diabétique avec AOMI (104)

- Traitements anti-hypertenseurs

Les recommandations suggèrent d'utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pour les patients atteints d'AOMI (101). Les objectifs tensionnels sont ceux appliqués aux patients diabétiques de type 2 en général (définition de l'HTA par une pression artérielle systolique > 140 mm Hg et une diastolique > 90 mm Hg et objectifs fixés à 130/80 mm Hg). Cependant il faudra faire attention de ne pas trop abaisser la pression artérielle de manière à éviter une hypoperfusion périphérique. L'étude INVEST a d'ailleurs montré le bénéfice du contrôle tensionnel dans la prévention du risque cardiovasculaire mais avec un sur-risque d'évènements cardiovasculaires lorsque la pression artérielle était inférieure à 130/65 mm Hg (105). Cette courbe en J était spécifique du sous-groupe avec AOMI. Enfin, il ne faut pas hésiter à prescrire des β -bloquants chez les patients avec AOMI car leur bénéfice cardiovasculaire a bien été confirmé, y compris chez des patients avec AOMI symptomatique (106,107).

- Données sur la prise en charge thérapeutique des patients avec AOMI en vraie vie.

Alors que le traitement multifactoriel dans l'étude STENO 2 a montré son efficacité pour réduire le risque de revascularisation et d'amputation au niveau des membres inférieurs, les études en vraie vie confirment que lorsque l'on suit le traitement médical optimal (arrêt du tabac, aspirine, statine, bloqueur du système rénine angiotensine). le risque d'évènements majeurs de jambe, d'évènements cardiovasculaires majeurs et la mortalité est bien abaissé (108,109). Pourtant, les médicaments préventifs cardiovasculaires sont sous-prescrits, y compris chez les patients au stade d'ischémie critique (109).

VIII-B/ REVASCULARISATION ENDOLUMINALE / CHIRURGICALE

L'AOMI au cours du diabète s'accompagne souvent d'une occlusion des artères distales du mollet et du pied avec, en conséquence, un lit vasculaire distal souvent trop pauvre pour assurer un flux distal adéquat malgré une revascularisation d'amont ou qui empêche de réaliser des anastomoses distales chirurgicales. C'est l'une des raisons qui expliquent les échecs du traitement de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale. Pourtant, il ne semble pas que la revascularisation, qu'elle soit endoluminale ou chirurgicale, soit associée à plus d'échecs chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (110). L'ESC et l'ESVS recommandent le traitement endovasculaire en premier choix dans les artériopathies sous-poplitées avec lésions sténosantes et occlusions courtes, tandis que le pontage par veine autologue peut être discuté pour les occlusions longues (92). Cependant, la thérapie endovasculaire peut être tentée chez les patients présentant des occlusions longues si le risque chirurgical est jugé élevé, ou en l'absence de veine autologue de bonne qualité.

VIII-C / PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES - ANGIOGENÈSE THÉRAPEUTIQUE

L'angiogenèse thérapeutique s'est développé depuis les années 1990. Cela comprend principalement les thérapies protéiques, les thérapies géniques (micro-ARN), certaines thérapies

médicamenteuses et les thérapies à base de cellules souches (111). Les stratégies thérapeutiques d'angiogenèse sont largement étudiées dans des expérimentations animales, et l'innocuité des thérapies biologiques à base de facteurs de croissance et de cellules souches a également été confirmée dans des essais cliniques randomisés. L'angiogenèse thérapeutique peut être divisée en trois types : 1) l'angiogenèse, qui correspond au développement d'un nouveau réseau capillaire et implique l'action au niveau des cellules endothéliales de facteurs de croissance comme le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 α*) et l'EPO (erythropoïétine); 2) l'artériogenèse, qui correspond au développement d'une circulation artérielle collatérale qui se développe sous l'effet, entre autres, du TNF (*tumor necrosis factor*) ou du FGF (*fibroblast growth factor*); 3) la vasculogenèse, qui correspond à la formation de nouvelles artères *in situ* à partir de cellules progénitrices endothéliales, de cellules souches mésenchymateuses, de cellules mononuclées circulantes ou de la moelle osseuse qui pourraient être recrutées par des facteurs comme SDF-1 (*stromal-cell derived factor-1*). L'angiogenèse thérapeutique pourrait devenir dans les années qui viennent une thérapeutique prometteuse dans le cadre de l'AOMI chez le patient diabétique (112). Des études récentes ont montré des résultats prometteurs lors de l'administration topique et intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses de cordon ombilical humain chez des patients diabétiques présentant une plaie du pied associée à une artériopathie périphérique (113). Avec l'essor des études sur les biomatériaux, de plus en plus de recherches se concentrent sur la combinaison de biomatériaux, comme les hydrogels, les systèmes sphéroïdes ou les nanoparticules, avec des facteurs de croissance et des cellules souches (112). Beaucoup de ces études sont encore expérimentales et des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour clarifier le rôle de ces nouvelles technologies dans le traitement de l'AOMI chez les patients diabétiques.

VIII - D / PRÉVENTION DU RISQUE PODOLOGIQUE :

- Prévention du risque de plaie :

La neuropathie étant très souvent associée à l'AOMI au cours du diabète, les patients diabétiques ayant développé une AOMI sont donc à haut risque de survenue d'une plaie du pied (risque podologique grade 2). Il convient donc de mettre en place des mesures de prévention du risque podologique chez ces patients. En particulier, ces mesures de prévention devront être mises en place avant que le patient ne participe à un programme de réadaptation à la marche pour développer la collatéralité. Mise en place de soins de pédicurie, confection de semelles et chaussures sur mesure mais aussi participation à un programme d'éducation thérapeutique pour la prévention du risque podologique font partie des mesures à mettre en place rapidement pour limiter le risque podologique chez les patients diabétiques avec AOMI.

- Prévention du risque d'amputation :

En cas de plaie survenant chez un patient diabétique avec AOMI, il conviendra de vérifier que l'AOMI est compensée (IPS de cheville $\geq 0,5$, Pression de cheville ≥ 50 mm Hg, TcPO₂ > 25 mm Hg, pression du gros orteil > 30 mm Hg). Si tel n'était pas le cas, ou en cas d'évolution défavorable malgré des tests d'hémodynamique fonctionnelle rassurants, il faudra envisager une revascularisation artérielle si le rapport bénéfice/risque est en faveur. Dans tous les cas, si un traitement chirurgical devait être envisagé, celui-ci ne serait réalisé qu'après revascularisation. Comme pour toute prise en charge de plaie du pied chez un patient diabétique, des antibiotiques seront prescrits en cas d'infection clinique et la

décharge reste un élément essentiel et nécessaire à la cicatrisation d'une plaie sur un pied insensible à la douleur dans le contexte de neuropathie diabétique périphérique (45, 114).

IX / CONCLUSION

L'AOMI est l'une des complications les plus graves observées chez les patients diabétiques. Elle est associée à un sur-risque de mortalité, de morbidités cardiovasculaires et d'amputation au niveau des membres inférieurs. Il s'agit d'un véritable fardeau médical et socio-économique. La stratégie diagnostique se doit d'être holistique. Le dépistage clinique est nécessaire pour isoler les patients les plus à même de bénéficier du traitement préventif cardiovasculaire optimal. Enfin le risque podologique devra être systématiquement évalué et pris en charge si besoin pour éviter les tragiques amputations au niveau des membres inférieurs auxquelles sont potentiellement exposés les patients avec AOMI.

Liens d'intérêt: O. Bourron : Interventions ponctuelles pour les laboratoires Novonordisk, Eli Lilly, Sanofi Aventis, Astra-Zeneca, Servier, Urgo.

*** Service de diabétologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance-Publique/Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, INSERM UMRS_1138, Centre De Recherche des Cordeliers, Paris.**

Adresse pour la correspondance : Service de diabétologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance-Publique/Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, INSERM UMRS_1138, Centre De Recherche des Cordeliers, Paris - 47-83 Bd De l'Hôpital 75651 Paris CEDEX13

E-mail : olivier.bourron@aphp.fr

DIABETIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE, WHAT'S NEW ?

by **Olivier BOURRON** * (Paris - France)

ABSTRACT

Peripheral Arterial Disease (PAD) is one of the classic complication of diabetes which affects patients with both type 1 and type 2 diabetes. PAD is a major public health issue since it is a frequent and serious complication of diabetes, which, nevertheless, long remained less studied and less well screened than the other vascular complications of diabetes. Arterial disease of the lower limbs in diabetic patients corresponds to the development of a chronic occlusive arterial disease of the lower limbs linked to atherosclerosis but also to calcification of the arterial wall (medial calcinosis) specific to diabetic arterial disease. The importance of medial calcinosis in the pathophysiology of PAD has been reinforced in recent years. New epidemiological and physiopathological data provide a better understanding of the development of PAD and suggest new diagnostic and therapeutic strategies.

Key-words: Peripheral arterial occlusive disease, Macroangiopathy, Diabetes, Cardiovascular morbidity and mortality, Diabetic foot, Prevention

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al.** Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol.* 2 sept 2016; **15(1)**: 129. - **2. Dormandy JA, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Norgren L, PROactive investigators.** Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes—results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis.* janv 2009; **202(1)**: 272-81. - **3. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TME.** Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* mars 2006; **29(3)**: 575-80. - **4. Carter RE, Lackland DT, Cleary PA, Yim E, Lopes-Virella MF, Gilbert GE, et al.** Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* oct 2007; **30(10)**: 2646-8. - **5. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al.** Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes.* sept 1990; **39(9)**: 1116-24. - **6. American Diabetes Association.** Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* déc 2003; **26(12)**: 3333-41. - **7. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB.** Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes.* avr 1989; **38(4)**: 504-9. - **8. Semple R.** Diabetes and peripheral arterial disease; a clinical study. *Lancet.* 30 mai 1953; **1(6770)**: 1064-8. - **9. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ.** Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care.* août 2001; **24(8)**: 1433-7. - **10. Kapoor R, Ayers C, Visotcky A, Mason P, Kulinski J.** Association of sex and height with a lower ankle brachial index in the general population. *Vasc Med.* déc 2018; **23(6)**: 534-40. - **11. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al.** High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* janv 2007; **50(1)**: 18-25. - **12. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP.** Epidemiology and Risk of Amputation in Patients with Diabetes and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2020; **40(8)**: 1808-17. - **13. Amadou C, Denis P, Cosker K, Fagot-Campagna A.** Less amputations for diabetic foot ulcer from 2008 to 2014, hospital management improved but substantial progress is still possible: A French nationwide study. *PLoS One.* 30 nov 2020; **15(11)**: e0242524. - **14. Jacob-Brassard J, Al-Omran M, Stukel TA, Mamdani M, Lee DS, Papia G, et al.** The influence of diabetes on temporal trends in lower extremity revascularisation and amputation for peripheral artery disease: A population-based repeated cross-sectional analysis. *Diabet Med.* juin 2023; **40(6)**: e15056. - **15. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR.** UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* mai 2002; **25(5)**: 894-9. - **16. Selvin E, Wattanakit K, Steffes MW, Coresh J, Sharrett AR.** HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* avr 2006; **29(4)**: 877-82. - **17. Tan JK, Lim GH, Mohamed Salim NN, Chia SY, Thumboo J, Bee YM.** Associations Between Mean HbA1c, HbA1c Variability, and Both Mortality and Macrovascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus: A Registry-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 25 janv 2023; **15**: 137-49. - **18. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, Huang KC, Lee JK, Lin LY.** Long-Term Visit-to-Visit Glycemic Variability as a Predictor of Major Adverse Limb and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes. *J Am Heart Assoc.* 7 févr 2023; **12(3)**: e025438. - **19. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, Lapolla A.** Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. *Acta Diabetol.* juin 2023; **60(6)**: 721-38. - **20. Ding N, Kwak L, Ballew SH, Jaar B, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, et al.** Traditional and nontraditional glycemic markers and risk of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* juill 2018; **274**: 86-93. - **21. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB.** Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med.* 15 févr 2004; **116(4)**: 236-40. - **22. Foussard N, Saulnier PJ, Potier L, Ragot S, Schneider F, Gand E, et al.** Relationship Between Diabetic Retinopathy Stages and Risk of Major Lower-Extremity Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* nov 2020; **43(11)**: 2751-9. - **23. Zander E, Heinke P, Reindel J, Kohnert KD, Kairies U, Braun J, et al.** Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors? *Vasa.* nov 2002; **31(4)**: 249-54. - **24. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al.** Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care.* 2014; **37(5)**: 1346-52. - **25. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, et al.** Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* oct 2016; **39(10)**: 1796-803. - **26. Bertrand C, Saulnier PJ, Potier L, Croyal M, Blanchard V, Gand E, et al.** Plasma concentrations of lipoproteins and risk of lower-limb peripheral artery disease in people with type 2 diabetes: the SURDIAGENE study. *Diabetologia.* mars 2021; **64(3)**: 668-80. - **27. Nativel M, Schneider F,**

Saulnier PJ, Gand E, Ragot S, Meilhac O, et al. Prognostic Values of Inflammatory and Redox Status Biomarkers on the Risk of Major Lower-Extremity Artery Disease in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. oct 2018; **41(10)**: 2162-9. - **28. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ.** Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015; **17(5)**: 435-44. - **29. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, Kolawole BA, Akintomide AO.** Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes*. 15 juin 2021; **12(6)**: 827-38. - **30. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R.** Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 1 sept 2004; **63(4)**: 582-92. - **31. Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y, Egawa K, Shimizu S, Maegawa H, et al.** Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. déc 2001; **24(12)**: 2107-14. - **32. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Ishimura E, Inaba M, et al.** Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. sept 2001; **158(1)**: 207-14. - **33. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT.** Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. févr 2017; **9(2)**: 133-40. - **34. Stratmann B, Tschoepe D.** Atherogenesis and atherothrombosis—focus on diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juin 2009; **23(3)**: 291-303. - **35. Grant PJ.** Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. août 2007; **262(2)**: 157-72. - **36. Bourron O, Aubert CE, Liabeuf S, Cluzel P, Lajat-Kiss F, Dadon M, et al.** Below-knee arterial calcification in type 2 diabetes: association with receptor activator of nuclear factor κ B ligand, osteoprotegerin, and neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2014; **99(11)**: 4250-8. - **37. Bourron O, Phan F, Diallo MH, Hajage D, Aubert CE, Carlier A, et al.** Circulating Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand and triglycerides are associated with progression of lower limb arterial calcification in type 2 diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 18 sept 2020; **19(1)**: 140. - **38. Chen NX, Moe SM.** Arterial calcification in diabetes. *Curr Diab Rep*. févr 2003; **3(1)**: 28-32. - **39. Soor GS, Vukin I, Leong SW, Oreopoulos G, Butany J.** Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*. juin 2008; **40(4)**: 385-91. - **40. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al.** Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 30 oct 2018; **72(18)**: 2152-63. - **41. Cheng HS, Pérez-Cremades D, Zhuang R, Jamaïyar A, Wu W, Chen J, et al.** Impaired angiogenesis in diabetic critical limb ischemia is mediated by a miR-130b/INHBA signaling axis. *JCI Insight*. 22 mai 2023; **8(10)**: e163041. - **42. Cheng HS, Zhuang R, Pérez-Cremades D, Chen J, Jamaïyar A, Wu W, et al.** A miRNA/CXCR4 signaling axis impairs monopoiesis and angiogenesis in diabetic critical limb ischemia. *JCI Insight*. 10 avr 2023; **8(7)**: e163360. - **43. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation).** *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. févr 2007; **134(2)**: 199-206. - **44. González-Clemente JM, Piniés JA, Calle-Pascual A, Saavedra A, Sánchez C, Bellido D, et al.** Cardiovascular risk factor management is poorer in diabetic patients with undiagnosed peripheral arterial disease than in those with known coronary heart disease or cerebrovascular disease. Results of a nationwide study in tertiary diabetes centres. *Diabet Med*. avr 2008; **25(4)**: 427-34. - **45. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrige R, Hong JP, et al.** Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. mars 2020 [cité 17 févr 2023];36(S1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3276>. - **46. Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG.** Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*. juin 1997; **50(6)**: 659-68. - **47. McGee SR, Boyko EJ.** Physical Examination and Chronic Lower-Extremity Ischemia: A Critical Review. *Archives of Internal Medicine*. 22 juin 1998; **158(12)**: 1357-64. - **48. Aubert CE, Cluzel P, Kemel S, Michel PL, Lajat-Kiss F, Dadon M, et al.** Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes—a cross-sectional study. *Diabet Med*. févr 2014; **31(2)**: 192-9. - **49. Barshes NR, Flores E, Belkin M, Kougias P, Armstrong DG, Mills JL.** The accuracy and cost-effectiveness of strategies used to identify peripheral artery disease among patients with diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. déc 2016; **64(6)**: 1682-1690.e3. - **50. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al.** Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 17 sept 2019; **140(12)**: e657-72. - **51. Fernando ME, Blanchette V, Mishra R, Zulbaran-Rojas A, Rowe V, Mills JL, et al.** Frailty in People with Chronic Limb Threatening Ischemia and Diabetes-Related Foot Ulcers: A Systematic Review. *Ann Vasc Surg*. févr 2023; **89**: 322-37. - **52. Karim AM, Li J, Panhwar MS, Arshad S, Shalabi S, Mena-Hurtado C, et al.** Impact of malnutrition and frailty on mortality and major amputation in patients with CLTI. *Catheter Cardiovasc Interv*. mars 2022; **99(4)**: 1300-9. - **53. Lavery LA, Peters EJG, Williams JR, Murdoch DP, Hudson A, Lavery DC, et al.** Reevaluating the way we classify the diabetic foot: restructuring the diabetic foot risk

classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Care*. janv 2008; **31(1)**: 154-6. - **54. Nardella E, Biscetti F, Rando MM, Cecchini AL, Nicolazzi MA, Rossini E, et al.** Development of a biomarker panel for assessing cardiovascular risk in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI): a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 12 juin 2023; **22(1)**: 136. - **55. Biscetti F, Ferraro PM, Hiatt WR, Angelini F, Nardella E, Cecchini AL, et al.** Inflammatory Cytokines Associated With Failure of Lower-Extremity Endovascular Revascularization (LER): A Prospective Study of a Population With Diabetes. *Diabetes Care*. oct 2019; **42(10)**: 1939-45. - **56. Ba K, Sow MA, Magne J, Salle L, Lacroix P, Chastaingt L, et al.** Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 28 avr 2023; S1875-2136(23)00080-3. - **57. Arya S, Binney ZO, Khakharia A, Long CA, Brewster LP, Wilson PW, et al.** High hemoglobin A1c associated with increased adverse limb events in peripheral arterial disease patients undergoing revascularization. *J Vasc Surg*. janv 2018; **67(1)**: 217-228.e1. - **58. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ.** Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. nov 2016; **33(11)**: 1493-8. - **59. Mohammadi K, Woodward M, Zoungas S, Li Q, Harrap S, Patel A, et al.** Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. déc 2016; **39(12)**: 2270-7. - **60. Zobel EH, von Scholten BJ, Reinhard H, Persson F, Hansen TW, Parving HH, et al.** Toe-brachial index as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in people with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*. oct 2017; **60(10)**: 1883-91. - **61. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al.** 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 7 janv 2020; **41(2)**: 255-323. - **62. Mohammadi K, Harrap S, Mancía G, Marre M, Poulter N, Chalmers J, et al.** History of lower-limb complications and risk of cancer death in people with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 4 janv 2021; **20(1)**: 3. - **63. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA.** Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *JAMA*. 22 janv 2014; **311(4)**: 415-7. - **64. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X.** Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. mai 2016; **8(3)**: 363-77. - **65. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, et al.** Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 30 juill 2019; **74(4)**: 498-507. - **66. Adler AI, Erqou S, Lima T a. S, Robinson AHN.** Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis. *Diabetologia*. mai 2010; **53(5)**: 840-9. - **67. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 9 oct 2008; **359(15)**: 1577-89. - **68. Goldman MP, Clark CJ, Craven TE, Davis RP, Williams TK, Velazquez-Ramirez G, et al.** Effect of Intensive Glycemic Control on Risk of Lower Extremity Amputation. *J Am Coll Surg*. déc 2018; **227(6)**: 596-604. - **69. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al.** Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008; **358(24)**: 2560-72. - **70. Sucher R, Rademacher S, Jahn N, Brunotte M, Wagner T, Alvanos A, et al.** Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone on the outcome of peripheral vascular diseases. *BMC Nephrol*. 9 déc 2019; **20(1)**: 453. - **71. Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R.** Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int*. sept 2005; **18(9)**: 1054-60. - **72. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al.** Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016; **375(4)**: 311-22. - **73. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.** Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 nov 2016; **375(19)**: 1834-44. - **74. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.** Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015; **373(22)**: 2117-28. - **75. Bonaca MP, Wiviott SD, Zelniker TA, Mosenzon O, Bhatt DL, Leiter LA, et al.** Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. *Circulation*. 25 août 2020; **142(8)**: 734-47. - **76. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, et al.** Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab*. juill 2022; **24(7)**: 1288-99. - **77. Lin DSH, Yu AL, Lo HY, Lien CW, Lee JK, Chen WJ.** Major adverse cardiovascular and limb events in people with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. déc 2022; **65(12)**: 2032-43. - **78. Minami T, Kameda A, Terauchi Y.** An evaluation of canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: an update. *Expert Opin Pharmacother*. nov 2021; **22(16)**: 2087-94. - **79. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC.** Association

between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; **15(6)**: e0234065. - **80. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, Fanelli F, Mannucci E, et al.** Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2019; **153**: 138-44. - **81. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, et al.** SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 28 avr 2021; **20**: 91. - **82. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium.** Impact of diabetes on the effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 19 nov 2022; **400(10365)**: 1788-801. - **83. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N.** Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 3 avr 2018; **137(14)**: 1450-9. - **84. Goldman A, Fishman B, Twig G, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Moshkovits Y, et al.** The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults (≥ 75 years): a retrospective, pharmacovigilance study. *Cardiovasc Diabetol*. 24 janv 2023; **22(1)**: 16. - **85. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O.** The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J*. 7 mai 2021; **42(18)**: 1728-38. - **86. Lee HF, Chen SW, Liu JR, Li PR, Wu LS, Chang SH, et al.** Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes and concomitant peripheral artery disease treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Cardiovasc Diabetol*. 30 sept 2020; **19(1)**: 160. - **87. Potier L, Mohammedi K, Velho G, Roussel R.** SGLT2 inhibitors and lower limb complications: the diuretic-induced hypovolemia hypothesis. *Cardiovasc Diabetol*. 13 mai 2021; **20(1)**: 107. - **88. Potier L, Roussel R, Marre M, Bjornstad P, Cherney DZ, El Boustany R, et al.** Plasma Copeptin and Risk of Lower-Extremity Amputation in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. déc 2019; **42(12)**: 2290-7. - **89. Althouse AD, Abbott JD, Sutton-Tyrrell K, Forker AD, Lombardero MS, Buitrón LV, et al.** Favorable effects of insulin sensitizers pertinent to peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care*. oct 2013; **36(10)**: 3269-75. - **90. Tan S, Goudot G, Arnoux A, Tran Y, Maissoro H, Poenou G, et al.** Occurrence of Major Local Lower Limb Events in Type 2 Diabetic Patients with Lower Extremity Arterial Disease: Impact of Metformin. *Ann Vasc Surg*. mars 2023; **90**: 153-61. - **91. Mary A, Hartemann A, Liabeuf S, Aubert CE, Kemel S, Salem JE, et al.** Association between metformin use and below-the-knee arterial calcification score in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 15 févr 2017; **16(1)**: 24. - **92. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.** 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 1 mars 2018; **39(9)**: 763-816. - **93. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al.** Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 5 janv 2017; **376(1)**: 32-40. - **94. Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 12 janv 2002; **324(7329)**: 71-86. - **95. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, CHARISMA Investigators.** Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. janv 2009; **30(2)**: 192-201. - **96. Cha JJ, Cho JY, Lim S, Kim JH, Joo HJ, Park JH, et al.** Effect of Cilostazol on Patients With Diabetes Who Underwent Endovascular Treatment for Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 20 juin 2023; **12(12)**: e027334. - **97. Belch JJF, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, Biasi GM, Cairols M, Diehm C, et al.** Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. oct 2010; **52(4)**: 825-33, 833.e1-2. - **98.** Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*. 29 janv 2000; **355(9201)**: 346-51. - **99. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al.** Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation*. 8 déc 2020; **142(23)**: 2219-30. - **100. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Sood NA, et al.** Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. sept 2019; **21(9)**: 2107-14. - **101. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al.** 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With

Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 21 mars 2017; **135(12)**: e686-725. - **102. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, et al.** Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 1 nov 2014; **35(41)**: 2864-72. - **103. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al.** Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 23 janv 2018; **137(4)**: 338-50. - **104. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. mai 2022; **75(5)**: 429. - **105. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al.** Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErampil-SR/Trandolapril STudy. *Hypertension*. janv 2010; **55(1)**: 48-53. - **106. Paravastu SCV, Mendonca DA, Da Silva A.** Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 sept 2013; **2013(9)**: CD005508. - **107. Aronow WS, Ahn C.** Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 1 juin 2001; **87(11)**: 1284-6. - **108. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.** Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 7 févr 2008; **358(6)**: 580-91. - **109. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al.** Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc*. 10 avr 2014; **3(2)**: e000697. - **110. Hicks CW, Najafian A, Farber A, Menard MT, Malas MB, Black JH, et al.** Diabetes does not worsen outcomes following infrageniculate bypass or endovascular intervention for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. déc 2016; **64(6)**: 1667-1674.e1. - **111. Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB.** Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv Drug Deliv Rev*. juin 2019; **146**: 97-125. - **112. Pan Y, Luo Y, Hong J, He H, Dai L, Zhu H, et al.** Advances for the treatment of lower extremity arterial disease associated with diabetes mellitus. *Front Mol Biosci*. 17 août 2022; **9**: 929718. - **113. Zhang C, Huang L, Wang X, Zhou X, Zhang X, Li L, et al.** Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up. *Stem Cell Res Ther*. 5 sept 2022; **13(1)**: 451. - **114. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al.** Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. mars 2020; **36 Suppl 1**: e3266.

QUARANTE-QUATRIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI ET SAMEDI NOVEMBRE 2024

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES