

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 11 Octobre 2019 à Poitiers
Par Mme Anais PERAN

**Étude de facteurs de risque clinique et biologique de survenue d'amputation
des membres inférieurs chez une cohorte de patients diabétiques de type 2**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER

Membres : Monsieur le Professeur Éric DUCASSE
Monsieur le Docteur Mathieu DESVERGNES
Madame le Docteur Cécile THOLLOT-KAROLEWICZ

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Fabrice SCHNEIDER

Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DE MON JURY

À Monsieur le Professeur Fabrice SCHNEIDER

Fabrice,

Merci de m'avoir confié ce travail et de l'avoir dirigé avec attention et disponibilité.

Je vous serai toujours reconnaissante de m'avoir fait confiance dès mes premiers pas en chirurgie vasculaire puis pendant tout mon internat, vous m'avez donné l'envie et la motivation d'exercer mon droit au remord vers votre spécialité qui est maintenant la nôtre.

Vos connaissances et votre enseignement sont les fondements de ma formation. Je suis fière que vous me donniez la possibilité de poursuivre mon apprentissage à vos côtés.

Soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pierre-Jean SAULNIER

Monsieur, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci également pour vos conseils ayant permis de guider ce travail.

À Monsieur le Professeur Éric DUCASSE

Monsieur, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements pour votre enseignement et votre excellent accueil lors de mon inter-CHU bordelais.

À Monsieur le Docteur Mathieu DESVERGNES

Mathieu,

Je te suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon internat et pour tout ce que tu vas continuer à m'apporter. Depuis le laboratoire d'anatomie jusqu'à cette salle des thèses ces cinq années passées à travailler à ton contact ont été un réel plaisir. Merci pour ta confiance, ta bienveillance et tes précieux conseils qui me permettent de progresser et me poussent à donner le meilleur de moi-même chaque jour. Sans toi je ne serai pas celle que je suis aujourd'hui. Merci également pour ton soutien dans mes moments de doute et ton aide précieuse à la correction de ce travail. Je suis heureuse de poursuivre mon chemin à tes côtés.

À Madame le Docteur Cécile THOLLOT-KAROLEWICZ

Cécile,

Je vous remercie d'avoir partagé avec moi vos connaissances en matière d'échographie-doppler, patiemment et toujours dans la bonne humeur. Je suis ravie de notre prochaine collaboration. Merci d'être présente aujourd'hui et d'avoir accepté de juger cette thèse.

AUX MÉDECINS QUI ONT PARTICIPÉ À MA FORMATION

Aux Professeurs Christophe GLORION et Pierre JULIA, qui ont éveillé ma curiosité et mon intérêt pour la chirurgie. Les souvenirs de mes débuts au bloc opératoire resteront empreints de leurs personnalités respectives.

Aux radiologues qui ont participé à ma formation initiale :

Docteurs Anne DUGRE-COYAC, Luc LAFARIE, Samy BOUCEBCI et particulièrement aux Docteurs Pier-Olivier DUBOE, Thierry LANDOIS et Alain ROLAND qui m'ont transmis leur intérêt pour la radiologie interventionnelle et m'ont accordé leur confiance au cours de mes semestres rochelais.

À l'équipe de chirurgie vasculaire du CHU de Poitiers :

Au Professeur Jean-Baptiste RICCO qui restera un exemple de rigueur et au contact duquel j'ai appris l'importance de l'effort constant dans l'exercice de la médecine.

Aux Docteurs Romain BELMONTE, Nicolas LEFORT, Gabriela UZARCIUC pour avoir participé à ma formation et pour avoir contribué à faire de mon internat une période agréable. Merci également aux infirmières du bloc opératoire et du service, particulièrement celles qui sont présentes depuis le début de mon internat et m'ont aidée à évoluer : Christine, Céline C, Céline T, Betty, Tania, Claire, Lise, Sophie, Émilie, Carole...

Au Docteur Élisabeth ESCURE qui m'a gentiment et patiemment transmis ses connaissances en angiologie. Les vacances aux échos furent un réel plaisir.

À l'équipe de chirurgie vasculaire et générale du CHU de Bordeaux : Aux Professeurs Dominique MIDY et Xavier BERARD pour leur accueil et leur enseignement. Au Docteur Gérard SASSOUST pour les discussions enrichissantes que nous avons eues, pour son calme, sa gentillesse et pour les trucs et astuces qu'il m'a enseignés. Aux Docteurs Caroline CARADU, Anne-Sophie BATTUT et Aurélie CLUZEAU qui sont chacune à leur façon un très bel exemple de travail, qui m'ont fait confiance et m'ont permis de m'épanouir chirurgicalement au cours de mon semestre bordelais. Aux Docteurs Vincent DUBUISSON, Marie LAUNAY-SAVARY et Eva LAURENT pour leur enthousiasme à transmettre leur savoir, leur énergie professionnelle contagieuse et leur participation active à la bonne ambiance générale et au souvenir positif que je garderai de ces 6 mois. Aux Docteurs Vincenzo BRIZZI, Sara ANDRE et Céline BRUNET pour leur participation à ma formation.

Aux Docteurs Bernard LAROYE et Éric THOMAS et à l'équipe paramédicale du CH de Niort, pour leur accueil, l'entière confiance qu'ils m'ont accordée, leur participation à ma formation, leur gentillesse et leur patience. Et pour leur soutien dans les moments de doute au cours de cet été studieux.

Au Professeur CORBI qui m'a accueillie dans son service en tant qu'interne et qui m'accueille aujourd'hui en post-internat au sein de son pôle. Au Professeur Christophe JAYLE, aux Docteurs Géraldine ALAIN et Jamil HAJJ-CHAHINE qui ont également participé à ma formation dans d'autres domaines que la chirurgie vasculaire.

À MES AMIS

À mes amis Corses : Audrey, Jean-Michel, Pedro, Sylvain, Xavier avec qui j'ai grandi.

À mes amis du Prytanée : Axel, Bérénice, Chanel, Dylan, Frutos. À Julien. Et à ceux qui ont participé là-bas à forger mon caractère et me dépasser face aux épreuves.

À Camille, Louis, Lucile, Paul, Sophie et Zaida qui m'ont aidée à traverser l'externat et en ont fait une période agréable malgré les difficultés.

À celles et ceux avec qui j'ai passé de très bons semestres d'internat : Anaïs et Marie, Damien, Héloïse et Christopher, Laura et Hector, Solène et à Alice, David et tous les autres...

À Iris, ma première co-interne de vasculaire. Merci de m'avoir guidée et conseillée lorsque j'ai débuté dans le service. Travailler avec toi a toujours été un plaisir. Je suis heureuse d'être ta co-chef dans quelques jours.

À Charlotte. J'ai eu le plaisir d'avancer avec toi dans mon internat. Ton humeur égale, ta douceur et ta rigueur sont tellement agréables.

À Jeanne. Merci pour ton enthousiasme et ta fraîcheur. T'apprendre à mon tour des choses est une perspective qui me motive. Merci d'être là également en dehors du travail, ton soutien et ton amitié sont précieux.

À Amélie, Cécile et Martin, mes amis les plus proches, merci pour votre soutien indéfectible.

À Clara et Christophe, Maelle et Arnaud, qui complètent cette Dream-Team. Merci pour tous les moments heureux que nous avons passés tous ensemble et pour tous les autres à venir. Votre amitié est précieuse.

À MA FAMILLE :

Un immense MERCI à Papa, Maman, Anne-Charlotte et Jean-Baptiste.

Vous qui êtes toujours là pour moi, qui m'avez toujours accompagnée dans mes choix, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels et infaillibles. Vous êtes mes piliers et sans vous je ne serai jamais arrivée jusque-là.

Je vous dois tout et vous dédie mon travail. Je vous aime tellement.

« Il y a dans la conscience du devoir accompli, quelque chose de plein qui fait sentir malgré tout que la vie est bonne » ...

INDEX

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS

I) RAPPEL ANATOMIQUE

II) L'ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS

- 1) Définition
- 2) Épidémiologie
- 3) Facteurs de risque d'AOMI
- 4) Stades cliniques
- 5) Approche diagnostique
 - a. Anamnèse
 - b. Examen physique
 - c. Examens complémentaires évaluant la perfusion
 - d. Autres examens complémentaires
 - e. Recommandations concernant ces examens complémentaires
- 6) Approche thérapeutique
 - a. Risque lié au patient
 - b. Sévérité des lésions cutanées et stade d'ischémie des membres inférieurs
 - c. Complexité anatomique des lésions artérielles
- 7) Concept d'angiosome
- 8) Amputation d'un membre inférieur

III) LE DIABÈTE

- 1) Définition
- 2) Épidémiologie
- 3) Facteurs de risque de diabète de type 2
- 4) Dépistage

IV) AOMI ET DIABÈTE :

- 1) Épidémiologie
- 2) Anatomopathologie et anatomie des lésions
- 3) Facteurs de risque d'AOMI chez les diabétiques de type 2
- 4) Diagnostic
- 5) Évolution
- 6) Traitement

PROBLÉMATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- 1) Population de l'étude
- 2) Recueil de données
- 3) Critères de jugement
- 4) Suivi
- 5) Analyse statistique
- 6) Approbation d'un comité d'éthique

RÉSULTATS

I) CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION :

- 1) Population globale
- 2) Différences entre les groupes de patients ayant bénéficié ou non d'un doppler

II) CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : SURVENUE D'UNE AMPUTATION AU COURS DU SUIVI :

- 1) Caractéristiques des patients amputés ou non au cours du suivi
- 2) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels
- 3) Test de χ^2 pour les patients présentant des SF artériels
- 4) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler
- 5) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps selon le nombre d'étages artériels atteints
- 6) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs
- 7) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une néphropathie diabétique
- 8) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une rétinopathie diabétique
- 9) Analyse complémentaire
 - a. Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et SF artériels
 - b. Relation entre le nombre d'étages atteints au doppler et SF artériels
 - c. Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels
 - d. Relation entre la localisation aorto-iliaque vs localisation sous-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels
 - e. Relation entre la localisation fémoro-poplitée vs localisation sus-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels
 - f. Relation entre le nombre d'étages atteints au doppler et la gravité des SF artériels
- 10) Facteurs de risque d'amputation au cours du suivi après analyse univariée

- 11) Facteurs de risque d'amputation au cours du suivi après analyses multivariées
 - a. Modèle 1
 - b. Modèle 2
- 12) Au total, concernant le critère de jugement principal

III) CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE : MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE :

- 1) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels
- 2) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler
- 3) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps selon le nombre d'étages artériels atteints
- 4) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs
- 5) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une néphropathie diabétique
- 6) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une rétinopathie diabétique
- 7) Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire après analyse univariée
- 8) Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire après analyses multivariées
 - a. Modèle 1
 - b. Modèle 2
- 9) Au total, concernant le critère de jugement secondaire : mortalité cardiovasculaire

IV) CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE : REVASCULARISATION ARTÉRIELLE DES MEMBRES INFÉRIEURS

- 1) Courbe de Kaplan Meier : Revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels
- 2) Courbe de Kaplan Meier : Revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler
- 3) Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs après analyse univariée
- 4) Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs après analyses multivariées
- 5) Au total, concernant le critère de jugement secondaire : revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ABRÉVIATIONS

AIT : Accident ischémique transitoire
AMPUT+ : Patients ayant subi une amputation des membres inférieurs au cours de leur suivi dans la cohorte / AMPUT- : Patients indemnes d'amputation
ANGPTL2 : Angiopoietin-Like 2 Protein
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ATCD : Antécédent
AVC : Accident vasculaire cérébral
CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration – collaboration épidémiologique de la maladie rénale chronique
CV : Cardiovasculaire
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DHEAS : Déhydroépiandrostérone
EDMI : Échographie doppler des artères des membres inférieurs
EDMI+ : Patients ayant bénéficié d'un EDMI dans la période entourant leur inclusion dans la cohorte / EDMI- : Patients n'en ayant pas bénéficié
ESC : European society of cardiology - Société européenne de cardiologie
GLASS : Global limb anatomic staging system
HAS : Haute autorité de santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : High density lipoprotein
HR : Hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
IC : Intervalle de confiance
ICMM : Ischémie chronique menaçante des membres
IDM : Infarctus du myocarde
IMC : Indice de masse corporelle
IPS : Index de pression systolique
IRC : Insuffisance rénale chronique
LDL : Low density lipoprotein
MAP : Maladie artérielle périphérique
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : Odd ratio
PAD : Pression artérielle diastolique, PAS : Pression artérielle systolique
RACu : Rapport albumine sur créatinine urinaire
RD : Rétinopathie diabétique
Revasc MI : Revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs
SVS : Society for vascular surgery
ESVS : European society for vascular surgery
SF : Signes fonctionnels
Sn : Sensibilité / Sp : Spécificité
TcPO2 : Mesure transcutanée de la pression partielle en oxygène
TNFR1: Tumor necrosis factor receptor 1
TSA : Troncs supra-aortiques
Versus : vs
WIFI : classification wound, ischemia, foot infection

INTRODUCTION

Au XXI^{ème} siècle, la maladie artérielle périphérique (MAP) due à l'athérosclérose est devenue une préoccupation mondiale. En 2010, elle concernait 202 millions de personnes dans le monde, dont 40 millions sur notre continent ⁽¹⁾. Ces malades présentent trois fois plus de risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde (IDM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), comparativement à une population indemne ⁽²⁾.

La localisation aux membres inférieurs, nommée artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), est une pathologie grave pouvant engendrer une perte de mobilité et un déclin fonctionnel rapide incluant un risque important d'amputation⁽³⁻⁵⁾.

Malgré les progrès réalisés en matière de prévention et de suivi, plus de 50% des amputations réalisées chaque année sont liées à une insuffisance artérielle et cela s'accroîtra dans les prochaines décennies ⁽⁶⁾.

Parmi les facteurs de risque d'AOMI on identifie le diabète, qui constitue en lui-même un problème majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recensait 422 millions de diabétiques en 2014, contre 108 millions en 1980 ⁽⁷⁾.

Le risque de développer une AOMI est 2 à 4 fois plus important dans cette population ⁽⁸⁾, avec une atteinte plus grave et un pronostic plus sombre que chez les non diabétiques ⁽⁹⁾.

L'institut de veille sanitaire français rapporte qu'environ 8000 amputations par an sont liées au diabète, soit 5 à 10 fois plus comparativement à la population non diabétique selon les séries ⁽⁹⁻¹²⁾.

La problématique de l'amputation chez le diabétique est complexe, liée à de multiples facteurs : neuropathie diabétique, infection du pied diabétique, composante ischémique.

L'identification précoce de ces facteurs est primordiale afin de limiter les lourdes conséquences économiques et sociales que cela engendre.

De nombreuses études traitent du sujet et s'intéressent notamment au rôle de la micro-angiopathie dans la survenue d'une amputation ^(13,14). L'impact de la macro-angiopathie est débattu, les données de la littérature sont contradictoires, notamment en raison de l'hétérogénéité des variables étudiées dans ce contexte ^(13,15).

Nous souhaitons évaluer l'impact que peuvent avoir les symptômes cliniques d'AOMI et les lésions artérielles présentes au doppler, détectés à un stade précoce de la prise en charge, sur la survenue d'une amputation au cours du suivi chez des patients diabétiques de type 2. L'impact de ces éléments sera comparé à celui d'autres facteurs de micro et macro-angiopathie. Ce travail a été réalisé sur une cohorte de patients diabétiques suivis dans notre centre.

GÉNÉRALITÉS

I) RAPPEL ANATOMIQUE

Afin d'illustrer le propos, voici un rappel anatomique des artères des membres inférieurs (figure 1).

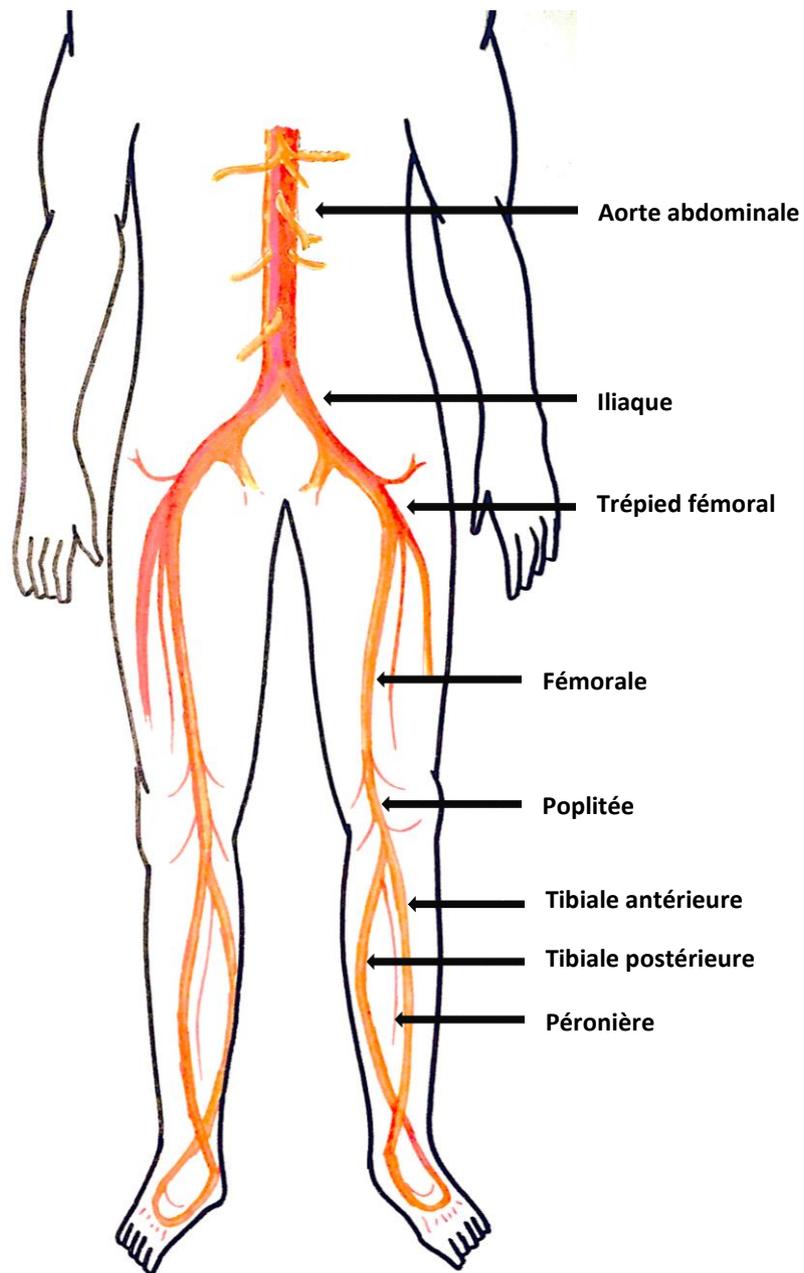


Figure 1 : Anatomie des artères des membres inférieurs

II) L'ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS :

1) Définition :

L'athérosclérose est un terme macroscopique ancien, ayant pour origine étymologique les mots grecs athera (bouillie) et scleros (dur).

Cette pathologie décrite en 1904 par Félix Marchand de Leipzig, est une association variable de remaniements de l'intima (tunique interne) des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média (tunique moyenne) (définition de l'OMS de 1957). Cette accumulation d'éléments forme une plaque d'athérome qui conduit à la perte d'élasticité de la paroi des artères et provoque un rétrécissement de la lumière artérielle pouvant aller jusqu'à l'occlusion.

La localisation de l'athérosclérose aux membres inférieurs, l'AOMI, est définie cliniquement par l'abolition d'un pouls périphérique (pouls pédieux ou tibial postérieur), ou par un index de pression systolique (IPS) <0.90.

L'athérosclérose est un phénomène pathologique différent de l'artériosclérose qui est un phénomène physiologique.

Le terme artériosclérose proposé par Jean-Frédéric Lobstein en 1833, vient du latin arteria, lui-même emprunté au grec apthipa, qui signifie "qui conserve l'air", en lien avec la théorie antique selon laquelle les artères sont remplies d'air. La première utilisation d'artère au sens de "vaisseau qui conduit le sang du cœur à différentes parties du corps" date de 1213. L'artériosclérose touche les artères de petit calibre et correspond à un vieillissement physiologique du vaisseau.

La conjonction des deux phénomènes explique le nombre croissant de sujets âgés présentant une atteinte artérielle mettant en jeu la vitalité d'un membre.

2) Épidémiologie :

L'AOMI apparaît autour de 50 ans. La prévalence à cet âge dans les pays développés est estimée à environ 5%, puis elle augmente de façon exponentielle après 65 ans, pour atteindre un taux d'environ 20 à 30% chez les patients de plus de 80 ans^(1,2,16).

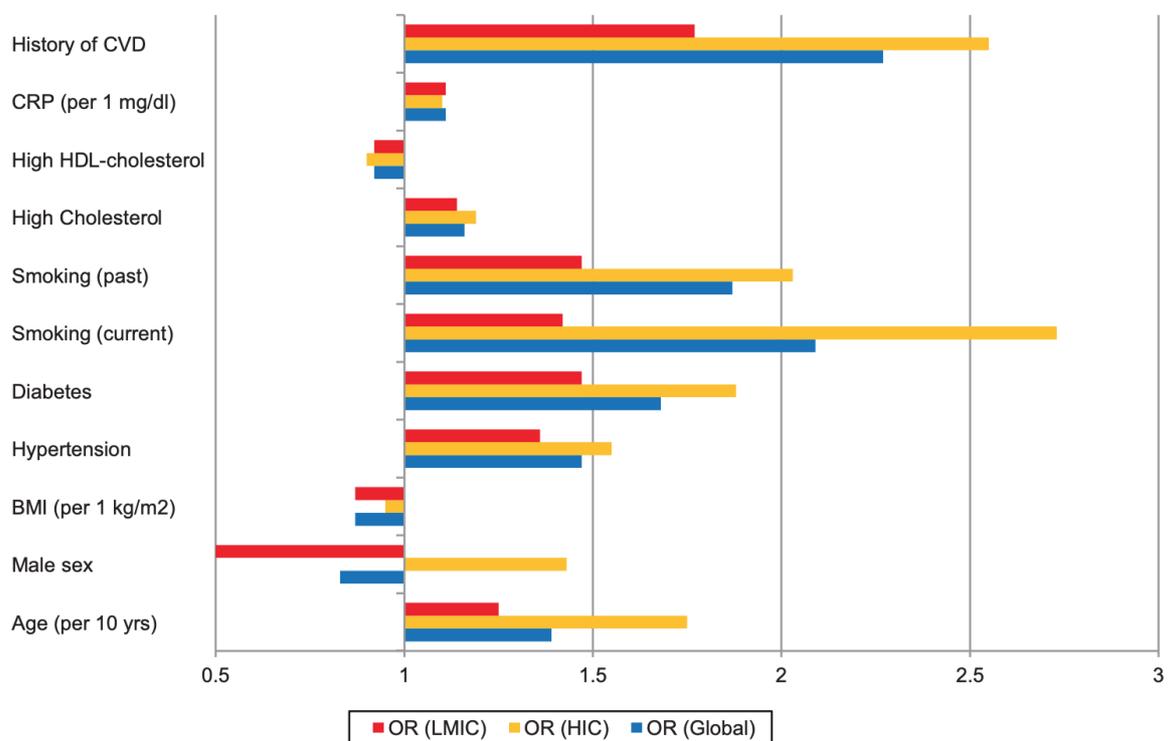
On estime à près de 40 millions le nombre d'individus atteints d'AOMI sur l'ensemble du continent européen⁽²⁾. Sur la dernière décennie ce nombre a augmenté de 25% dans le monde et de 13% dans les pays développés, augmentation qui serait largement imputable au

vieillesse de la population et à la prévalence croissante des facteurs de risque, en particulier du diabète de type 2 ^(2,17).

En France, on estime que l'AOMI touche près d'un million de personnes. Le budget de l'assurance maladie française consacré à cette pathologie représente chaque année environ 1,5 milliards d'euros ⁽¹⁸⁾.

3) Facteurs de risque d'AOMI :

L'impact des facteurs de risque sur la survenue d'une AOMI, est illustré par la figure 2.



BMI : body mass index : indice de masse corporelle
 CVD : cardiovascular disease : maladie cardiovasculaire
 CRP : protéine C-réactive
 HDL : lipoprotéine de haute densité
 HIC : high income countries : pays à revenu élevé
 LMIC : low and middle income countries : pays à revenu faible ou intermédiaire
 MCV : maladie cardiovasculaire
 OR : Odd Ratio : rapport de côtes : mesure statistique exprimant le degré de dépendance entre des variables qualitatives

Figure 2 : Odd Ratio des différents facteurs de risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (D'après Criqui MH, Aboyans V., Circ Res 2015)

Âge :

Toutes les données de la littérature s'accordent sur le fait que la prévalence de l'AOMI augmente avec l'âge ^(1,2,8,19-21).

Sexe :

Les dernières guidelines de l'European Society of Cardiology (ESC) écrites en 2017 ne retiennent pas le sexe masculin comme facteur de risque d'AOMI ⁽²²⁾.

La littérature à ce sujet est discordante. En effet, selon la Trans Atlantic Consensus TASC II, le rapport hommes/femmes est compris entre 1/1 et 2/1 pour les patients en ischémie d'effort. Il augmente à 3/1 dans les stades plus avancés de la maladie ⁽¹⁹⁾.

A l'inverse, une importante revue de la littérature parue dans le Lancet en 2013 (incluant 34 études, 112.027 participants, dont 9.347 présentant une AOMI) rapporte des taux de prévalence similaires chez les hommes et les femmes dans les pays développés.

Selon cette étude, l'AOMI touche 5,28% des femmes et 5,41% des hommes entre 45 et 49 ans. Entre 85 et 89 ans la prévalence atteint 18,38% chez les femmes et 18,83% chez les hommes ⁽²⁾.

On note que dans les pays à faible revenu ou revenu intermédiaire, la prévalence globale est plus faible, mais la prévalence de l'AOMI est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, en particulier chez les plus jeunes. Entre 45 et 49 ans la prévalence de l'AOMI est de 2,89% chez les hommes, versus (vs) 6,31% chez les femmes ⁽²⁾. Cette constatation peut partiellement s'expliquer par des valeurs d'IPS plus faible chez les femmes, notamment d'origine africaine ⁽²³⁾. Une autre explication serait un biais de sélection par l'espérance de vie particulièrement faible des hommes à haut risque CV dans ces pays ⁽¹⁷⁾.

Diabète :

Le diabète est un facteur puissant et indépendant de survenue d'AOMI, avec un OR (Odd Ratio) entre 2 et 4 ⁽⁸⁾. Ce risque augmente avec la durée du diabète : 1,2% des patients souffrent d'AOMI au moment du diagnostic de diabète, contre 12,5% après 18 ans d'évolution ⁽²¹⁾.

Tabac :

C'est l'un des principaux facteurs de risque, avec un OR à 2,72 [Intervalle de confiance (IC) 95% 2,39-3,09] et une augmentation du risque liée à l'intensité de la consommation ⁽²⁾. On estime que 44% des patients atteints d'artériopathie sont tabagiques. L'association entre AOMI et tabagisme persiste après l'arrêt de la consommation, bien qu'elle soit considérablement réduite au-delà de 10 ans après le sevrage ⁽²⁴⁾.

Hypertension artérielle (HTA) :

Elle est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg confirmée par trois mesures au cours de deux consultations ou une PAS ≥ 135 mmHg et/ou une PAD ≥ 85 mmHg par automesure.

Bien que le risque relatif soit modeste (avec un OR entre 1,32 et 2,4 selon les études) ^(8,24-26), l'HTA est un facteur de risque important du fait de sa prévalence très élevée en particulier chez les patients âgés. Une augmentation de 20 mmHg de la PAS a été associée à une augmentation du risque d'AOMI de 63 % dans une analyse sur 4,2 millions de personnes ⁽²⁷⁾.

Dyslipidémie :

Les taux de high density lipoprotein HDL-cholestérol $\leq 0,35$ g/L (0,9 mmol/L) et/ou de triglycérides ≥ 2 g/L (2,3 mmol/L) sont associés à la présence d'AOMI dans les analyses multivariées ^(8,28-30). Dans une étude prospective comprenant 44 985 hommes de 40 à 79 ans suivis sur deux décennies, l'hypercholestérolémie a démontré une association forte, proportionnelle et indépendante avec l'incidence d'AOMI symptomatique ⁽²⁴⁾.

Obésité :

Le lien entre l'obésité et AOMI est discuté. De nombreuses études ont suggéré l'existence d'un « paradoxe de l'obésité », avec des taux d'AOMI plus faibles observés chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ⁽⁸⁾.

D'autres études ayant pris en compte dans leur analyse l'association entre consommation de tabac et IMC plus faible ont rapporté une corrélation positive entre l'IMC et l'AOMI ⁽³¹⁾.

Inflammation :

Elle est impliquée dans la pathophysiologie de l'athérosclérose. Plusieurs marqueurs d'inflammation (protéine C-réactive à haute sensibilité, fibrinogène, interleukine 6) sont associés à un risque accru de survenue, de progression et de complications de l'AOMI ⁽³²⁻³⁵⁾. Certaines dysfonctions auto-immunes présentent un risque accru d'AOMI : le lupus érythémateux systémique, l'arthrite rhumatoïde ⁽³⁶⁾.

4) Stades cliniques :

C'est en octobre 1952, à Strasbourg lors du 1^{er} congrès européen de chirurgie vasculaire que Fontaine et ses collaborateurs ⁽³⁷⁾ établirent une classification de l'AOMI comprenant 4 stades cliniques.

La classification de Rutherford ⁽³⁸⁾ viendra ensuite la compléter en 1986 et sera révisée en 1997 (tableau 1).

Classification de Fontaine		Classification de Rutherford	
Stade	Symptômes	Stade	Symptômes
I	Asymptomatique	0	Asymptomatique
II	IIa Claudication intermittente non invalidante, PM > 200m	1	Claudication légère
	IIb Claudication intermittente invalidante, PM < 200m	2	Claudication modérée
		3	Claudication sévère
III	Douleurs ischémiques au repos : douleurs de décubitus	4	Douleurs ischémiques au repos : douleurs de décubitus
IV	Trouble trophique (ulcères, gangrène)	5	Perte de tissus mineure
		6	Perte de tissus majeure

PM : périmètre de marche

Tableau 1 : Stades cliniques de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

Les dernières recommandations 2007 de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant l'AOMI préconisent l'utilisation des termes suivants lors de la prise en charge des malades ⁽³⁹⁾ :

Ischémie d'effort :

Elle est chronique, elle peut être symptomatique ou non. Elle regroupe les stades I, IIa et IIb de la classification de Fontaine. Elle est définie par un IPS < 0,9 ou l'abolition d'un pouls.

A ce stade, le risque CV domine largement le pronostic par rapport au risque d'amputation.

À 5 ans on constate (figure 3) :

- 10 à 15% de mortalité ⁽²⁰⁾.
- 20% d'IDM ou AVC ^(20,40).
- 5% d'amputation.
- 5 à 21% d'aggravation vers le stade suivant de l'AOMI ^(17,19,20,41).

Ischémie permanente chronique ou ischémie chronique menaçante de membre :

L'ischémie permanente chronique est le terme utilisé dans les recommandations 2007 de l'HAS ⁽³⁹⁾. Les dernières guidelines 2019 publiées dans l'European Journal of Vascular and endovascular Surgery, d'après les recommandation de la Society for Vascular Surgery (SVS) et de l'European Society for Vascular Surgery (ESVS) ⁽²⁰⁾ préconisent l'utilisation du terme « ischémie chronique menaçante de membre » (ICMM).

Ce stade avancé de la maladie concerne 500 à 1.000 nouveaux cas par an pour 1 million d'habitants sur notre continent. L'ICMM regroupe les stades III et IV de la classification de Fontaine. Elle est définie par l'apparition des signes cliniques suivants :

- Douleurs de décubitus et /ou troubles trophiques à type d'ulcère ou gangrène du membre inférieur présent depuis au moins 15 jours avec étude hémodynamique de confirmation : PAS ≤ 50 mmHg à la cheville ou ≤ 30 mmHg à l'orteil.

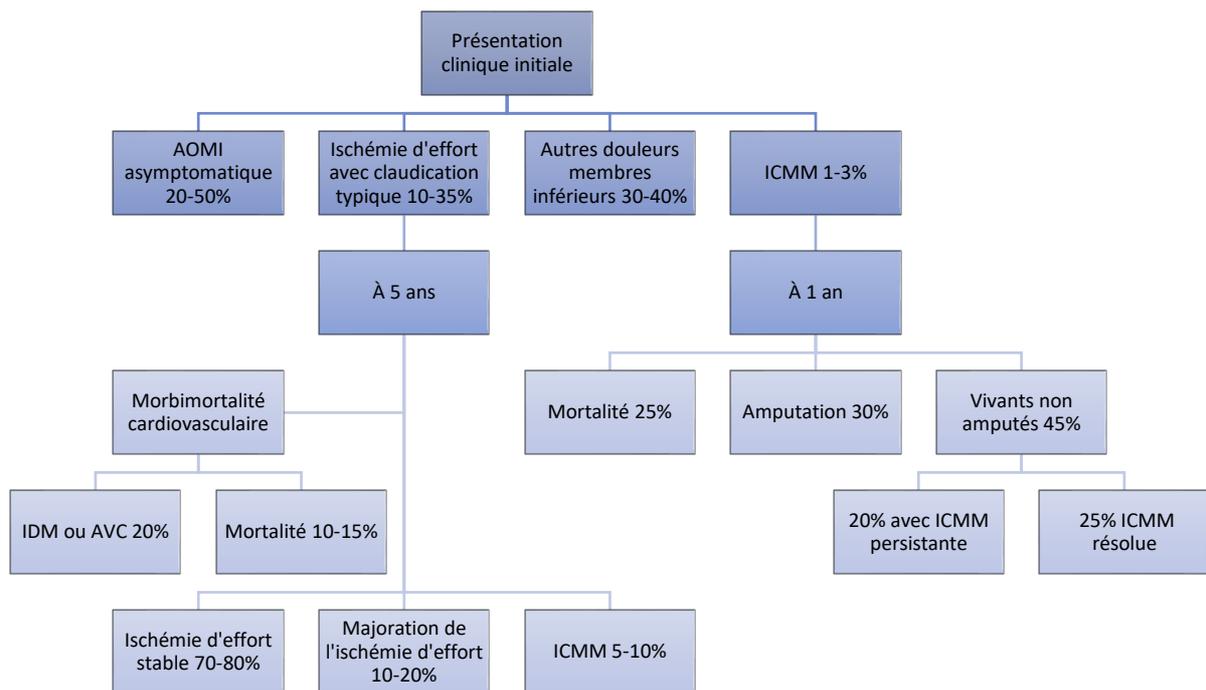
Une prise en charge hospitalière est nécessaire. Le traitement a pour objectif principal le sauvetage du membre. Au stade d'ICMM (figure 3) :

- Le risque d'IDM et d'AVC est multiplié par 3 par rapport aux patients en ischémie d'effort ^(19,42).
- Le risque d'amputation est de 30% par an ^(17,19,20,41).
- Le taux de mortalité est élevé : 20% dans les 6 mois suivant le diagnostic, 25% à 1 an et 50% à 5 ans ^(19,20,42,43).

Ischémie aigue de membre :

Elle correspond à une altération brutale de la perfusion microcirculatoire nutritionnelle du membre, mettant en jeu sa vitalité immédiate. Elle résulte d'un processus embolique ou thrombotique au niveau des troncs artériels sus-jacents et peut survenir comme accident évolutif d'une AOMI. Le diagnostic est clinique, c'est une urgence chirurgicale.

La survenue d'une ischémie aiguë de membre est un facteur prédictif de décès et d'amputation majeure (10 à 30% à 30 jours)^(44,45).



AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs AVC : Accident vasculaire cérébral
 ICMM : Ischémie chronique menaçante de membre IDM : Infarctus du myocarde

Figure 3 : Histoire naturelle de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
(Adapté d'après Norgren L. et al. TASC II. J Vasc Surg 2007)

5) Approche diagnostique :

a) Anamnèse :

On recueille :

- Les antécédents (ATCD) familiaux : coronaropathie, maladie cérébro-vasculaire, anévrisme de l'aorte abdominale, AOMI, évènement CV (fatal ou non) survenus chez des parents au 1er degré, âgés de moins de 55 ans pour les hommes, de moins de 65 ans pour les femmes ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.
- Les ATCD personnels : facteurs de risque CV (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme), comorbidités (maladies CV, insuffisance rénale chronique (IRC), insuffisance respiratoire...).
- Les habitudes de vie, les habitudes alimentaires, l'environnement psychosocial.
- La plainte fonctionnelle (ischémie d'effort avec notion de périmètre de marche, douleurs de décubitus, dysfonction érectile).

b) Examen physique :

Il comprend :

- Inspection des téguments à la recherche de troubles trophiques, de troubles de la coloration.
- Palpation de l'ensemble des pouls périphériques.
- Auscultation des trajets artériels à la recherche d'un souffle.

L'examen systématique des différents territoires vasculaires doit être effectué afin d'appréhender la MAP de façon globale :

- Symptômes en lien avec des lésions des troncs supra aortiques (TSA) ou des artères des membres supérieurs : abolition des pouls, souffle sur les trajets artériels, asymétrie tensionnelle entre les deux bras, claudication intermittente des membres supérieurs, symptômes neurologiques transitoires ou permanents, vertiges...
- Symptômes en lien avec des lésions artérielles viscérales : douleurs abdominales post-prandiales associées à une perte de poids, palpation de l'abdomen à la recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

Les dernières guidelines 2017 de l'ESC ⁽²²⁾ nous rappellent qu'au-delà de leur importance diagnostique, les signes cliniques ont une valeur pronostique :

- Les patients porteurs de lésions carotidiennes ont deux fois plus de risque de décès par IDM que les autres ⁽⁴⁹⁾.
- L'asymétrie tensionnelle entre les deux bras (≥ 15 mmHg) est un marqueur du risque de maladie vasculaire et de décès ⁽⁴⁹⁾.
- Un souffle fémoral est un marqueur indépendant d'événement cardiaque ischémique ⁽⁵⁰⁾.

c) Examens complémentaires évaluant la perfusion :

IPS :

Cet index rapide à calculer constitue un outil non invasif, peu coûteux, à réaliser en première intention pour le dépistage et le diagnostic de l'AOMI ^(20,22).

L'IPS sera ensuite utile au cours du suivi des patients.

C'est un marqueur fort de risque CV indépendant des autres facteurs connus :

- Un $IPS \leq 0,90$ a une sensibilité (Sn) de 75% et une spécificité (Sp) de 86% pour diagnostiquer l'AOMI ⁽⁵¹⁾ et est associé à un risque de décès multiplié par 2 à 3 ⁽²²⁾.
- Un $IPS > 1,40$ est associé à un risque plus élevé d'événements CV et de mortalité ⁽²²⁾.
- En cas de suspicion clinique d'AOMI avec IPS normal, il faudra réaliser d'autres examens.

La mesure de l'IPS comporte des limites, notamment chez les patients diabétiques ou IRC. Une revue compétente de la littérature rapporte une Sn de l'IPS très variable (29 à 95 %, médiane à 63 %) chez ces patients en raison de la médiocalcose (phénomène de calcification de la média, tunique moyenne des artères) qui rend les artères incompressibles : l'IPS est alors élevé mais ininterprétable ^(52,53).

Comment mesurer l'IPS ?

Le patient est en position couchée, après 5 à 10 minutes de repos un brassard à tension manuel est placé au-dessus de la cheville, évitant les zones blessées. La PAS est mesurée par une sonde Doppler (5 à 10 MHz) sur les artères tibiales antérieure et postérieure de chaque pied et sur l'artère humérale de chaque bras (figure 4).

L'IPS de chaque jambe est calculé en divisant la PAS de la cheville (la plus élevée parmi les mesures faites) par la PAS du bras (la plus élevée parmi les mesures faites).

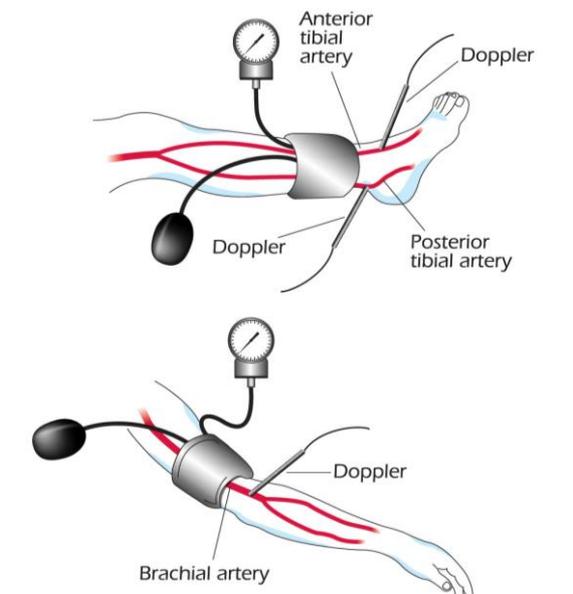


Figure 4 : Mesure de l'index de pression systolique

(D'après les Guidelines 2017 de la société européenne de cardiologie en collaboration avec la société européenne de chirurgie vasculaire)

Quand doit-on mesurer l'IPS ? Guidelines ESC 2017 ⁽²²⁾

En cas de suspicion clinique d'AOMI :

- Abolition d'un pouls et/ou souffle vasculaire.
- Claudication intermittente typique ou symptômes évocateurs d'AOMI.
- Difficultés de cicatrisation d'une plaie des membres inférieurs.

Chez les patients à risque d'AOMI :

- Tout patient > 65 ans.
- Ou > 50 ans avec ATCD familiaux d'AOMI.
- Ou à haut risque CV (porteur d'une pathologie CV documentée, diabétique, IRC avec clairance < 60 ml/min, HTA...).

Chez les patients porteurs d'AOMI :

- Une fois par an si cliniquement stable, selon les recommandations HAS ⁽³⁹⁾.
- À renouveler en cas d'aggravation des symptômes.

Mesure de la pression systolique à la cheville et à l'orteil :

Les mesures de pression à la cheville et à l'orteil, exprimées en valeur absolues, permettent de retenir un diagnostic d'ICMM :

- Pour un seuil ≤ 50 mmHg à la cheville et/ou ≤ 30 mmHg à l'orteil en cas de douleurs de décubitus.
- Pour un seuil ≤ 70 mmHg à la cheville et/ou ≤ 50 mmHg à l'orteil en cas de troubles trophiques, car on considère que les niveaux de pressions à la cheville et aux orteils nécessaires à la guérison sont élevés.

La prise de pression systolique à l'orteil représente parfois la seule modalité de prise de pression distale lorsque les artères sont incompressibles. Cela augmente la valeur prédictive de la prise des pressions à la cheville vis-à-vis de la cicatrisation d'un trouble trophique.

Comment mesurer la pression systolique à l'orteil ?

Elle est mesurée grâce à un brassard gonflable qui est placé à la racine de l'orteil.

Avant de gonfler le brassard la pulpe de l'orteil est comprimée manuellement et surélevée pour la vider de son sang. L'examen est fait en décubitus, sur un patient au repos avec des pieds réchauffés (la température de la peau doit être $> 28^{\circ}\text{C}$).

Une pression supra systolique est exercée rapidement, puis le brassard est dégonflé lentement. La pression dans le brassard et le signal sont enregistrés. Lorsque la pression dans le brassard devient égale à la pression systolique à l'orteil le sang injecte la distalité et donne un signal qui peut être enregistré par différentes techniques :

- La pléthysmographie à jauge de contrainte : une jauge de contrainte à mercure est placée en aval du brassard. La jauge est sensible à l'étirement de longueur induit par l'augmentation de volume de la pulpe digitale qui se produit lorsque le flux sanguin injecte à nouveau la distalité.
- Le laser-Doppler : Une sonde laser est placée en aval du brassard sur la pulpe de l'orteil, cette sonde est sensible à toute réapparition du flux capillaire.

Mesure transcutanée de la pression partielle en oxygène (TcPO₂) :

Elle permet de quantifier le degré d'ischémie du pied par évaluation de la microcirculation cutanée et ainsi de préciser les chances de cicatrisation.

La valeur limite de la TcPO₂ en dessous de laquelle on pose le diagnostic d'ischémie critique est 10 mmHg et il paraît illusoire d'espérer la cicatrisation d'un trouble trophique en dessous de 30 mmHg ⁽¹⁹⁾.

Comment mesurer la TcPO₂ ?

- Durée de l'examen : minimum 30 minutes.
- On mesure le flux nutritionnel en TcPO₂ à l'avant pied à 44°C grâce à l'utilisation d'une électrode polarographique de type Clark, associée à un système de réchauffement de la peau qui permet une meilleure diffusion de l'oxygène par abolition de la vasomotricité.
- L'électrode peut être placée au dos du pied, à proximité d'un trouble trophique, ou au site prévu d'un geste d'amputation.
- Conditions d'examen : Le patient doit être au calme, dans une pièce à température ambiante, ne pas parler, ne pas bouger, ne pas avoir fumé et idéalement ne doit pas avoir consommé de café ou de thé dans les deux heures qui précèdent l'examen.

- Difficultés de réalisation : Coût de l'appareil, difficultés de mise en place des électrodes : amputation ou gangrène pulpaire du premier orteil, abrasion ou infection étendue de la peau.
- Paramètres pouvant modifier les valeurs de TcPO₂ ⁽⁵⁴⁾:
 - L'inflammation ou l'infection cutanée est génératrice d'hyperémie et peut augmenter artificiellement les valeurs.
 - L'œdème et l'épaississement cutané gênent la diffusion de l'oxygène au niveau de la peau.
 - Les anémies, les troubles rhéologiques (syndrome inflammatoire...) et certains états métaboliques.
 - Une insuffisance respiratoire quelle qu'en soit l'origine provoquera une hypoxie qui se répercutera au niveau tissulaire par une baisse de la TcPO₂.
 - En cas d'insuffisance cardiaque, la TcPO₂ peut être modifiée soit du fait de la baisse des débits de perfusion tissulaire soit en cas d'insuffisance cardiaque congestive par l'œdème.
 - Le diabète très déséquilibré perturbe les valeurs de TcPO₂ en dehors de toute ischémie, il faut donc l'équilibrer avant de réaliser l'examen.

Échographie-Doppler de l'aorte et des artères des membres inférieurs (EDMI) :

C'est l'examen d'imagerie de première intention permettant de confirmer les lésions vasculaires des membres inférieurs et de préciser leur localisation, étendue et gravité. Cela permet d'orienter la décision thérapeutique.

L'EDMI peut détecter une atteinte artérielle asymptomatique (AOMI stade I).

Il présente une Sn de 85-90% et une Sp \geq à 95% pour détecter une sténose \geq à 50% ⁽⁵⁵⁾.

Comment réaliser un EDM I ?

Cet examen doit être complet et réalisé par un opérateur entraîné. Le patient est en décubitus dorsal, au repos. L'appareil utilisé doit posséder les fonctions de Doppler continu, pulsé et couleur, associées à l'imagerie en mode B. La marque, le type d'appareil et la date de mise en fonctionnement doivent légalement figurer sur le compte rendu. On utilise une sonde abdominale pour l'aorte et les axes iliaques, une sonde vasculaire pour les axes sous-inguinaux.

L'examen doit systématiquement comporter l'étude anatomique et hémodynamique de l'aorte abdominale, des artères : iliaque primitive, iliaque externe, fémorale commune, origine de l'artère fémorale profonde, fémorale superficielle, poplitée sus- et sous-articulaire et tronc tibio-péronier. Le tir Doppler pulsé est effectué sur une coupe longitudinale avec un angle \leq 60° et une fenêtre d'échantillonnage suffisante.

L'examen des axes de jambe comporte au minimum un enregistrement des flux tibial antérieur, tibial postérieur et péronier à la cheville.

Des techniques plus récentes, telles que l'imagerie en flux ou l'échographie tridimensionnelle en direct, ainsi que l'utilisation d'agents de contraste pour ultrasons, améliorent encore les performances, bien que leur utilisation soit encore limitée ⁽⁵⁶⁾.

Quand doit-on réaliser un EDM ? ⁽⁵⁶⁾

Patient asymptomatique :

- Examen clinique anormal (absence d'un pouls, souffle sur un trajet vasculaire).
- Découverte d'un anévrisme de l'aorte abdominale, d'une coronaropathie.
- IPS < 0,90.
- Suivi d'un diabète : chez les diabétiques asymptomatiques âgés d'au moins 40 ans et/ou dont le diabète a une ancienneté ≥ 20 ans et/ou s'il existe d'autres facteurs de risque associés au diabète. Cet examen pourra être renouvelé tous les cinq ans, ou plus précocement en cas de tabagisme associé, selon les recommandations de la société francophone du diabète ⁽⁵⁷⁾.

Patient symptomatique

- Bilan initial d'une AOMI symptomatique (ischémie d'effort ou permanente chronique).
- En cas d'aggravation de la symptomatologie, ou d'aggravation de l'IPS.
- Bilan préopératoire en vue d'orienter la conduite thérapeutique.
- Surveillance postopératoire après revascularisation : à 6, 12 mois, puis tous les ans ⁽³⁹⁾.

Test de sensibilisation à l'effort sur tapis roulant :

On réalisera une épreuve de sensibilisation à l'effort en cas de discordance entre l'EDM au repos et les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique ⁽⁵⁶⁾. Il pourra être réalisé ensuite dans le cadre du suivi de la réadaptation vasculaire ⁽³⁹⁾.

Le test sur tapis roulant (protocole Strandness : vitesse de 3 km/h, avec une pente de 10%) est un excellent outil d'évaluation fonctionnelle permettant de démasquer une sténose modérée.

Le test est arrêté au bout de 500 m, ou avant si le patient est incapable de marcher plus loin à cause de la douleur, définissant la distance de marche maximale.

Une diminution de la PAS à la cheville > 30 mmHg ou une diminution de l'IPS > 20% après l'exercice pose le diagnostic ⁽⁵⁸⁾.

Angioscanner de l'aorte et des membres inférieurs :

L'angioscanner a une Sn et une Sp d'environ 95% pour détecter les sténoses > 50% aux étages aorto-iliaques ou fémoro-poplités ⁽⁵⁹⁾. Il est réservé au bilan pré interventionnel ou au Doppler non contributif ^(20,39).

Les avantages de cet examen sont :

- La visualisation précise des axes artériels aorto-iliaques et fémoro-poplités.
- La visualisation précise des calcifications et du matériel en place (stent, endoprothèse, pontage).
- La détection et la mesure précise des anévrismes, faux-anévrismes.

Les inconvénients sont :

- L'irradiation.
- L'utilisation de produits de contraste iodés potentiellement allergisants et néphrotoxiques (contre-indication chez les patients insuffisants rénaux ayant une clairance < 30 ml/min débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule de Cockcroft et Gault).
- La moins bonne performance de l'examen en sous-poplité notamment en cas de calcifications sévères, empêchant l'appréciation des sténoses.

Angiographie par résonance magnétique de l'aorte et des membres inférieurs :

La Sn et la Sp de l'angiographie par résonance magnétique sont d'environ 97% pour le diagnostic de la sténose et de l'occlusion segmentaire ⁽⁶⁰⁾. Cet examen est réservé au bilan pré interventionnel, en cas de Doppler non contributif ou lorsque l'angioscanner est contre-indiqué (insuffisance rénale sévère, allergie vraie à l'iode). Les avantages sont :

- L'absence d'irradiation.
- La moindre néphrotoxicité des produits de contraste à base de gadolinium comparativement aux produits de contraste iodés.
- La plus grande précision de diagnostic pour les axes de jambes que l'EDMI ou l'angioscanner (Sn et Sp allant jusqu'à 99% dans certaines études) ⁽⁶¹⁾.

Les inconvénients sont :

- La possibilité de survenue d'une fibrose néphrogénique systémique chez les IRC sévères ou les dialysés après injection de chélates linéaires de gadolinium (possibilité d'utiliser alors les autres produits : agent de contraste macrocyclique ou linéaire substitué) ⁽⁶²⁾.
- De faibles quantités de gadolinium sont retenues dans le tissu cérébral notamment après utilisation de produits linéaires ⁽⁶³⁾. Les risques à long terme de la rétention de gadolinium dans le tissu cérébral étant inconnus, l'Agence Européenne des Médicaments et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ont recommandé en Janvier 2018 la suspension des autorisations de mise sur le marché des produits de contraste linéaires intraveineux dans l'union européenne.
- La mauvaise visualisation des calcifications artérielles et des stents en acier.
- La tendance à la surestimation des lésions ⁽⁶⁴⁾.

Artériographie des membres inférieurs :

L'artériographie était auparavant considérée comme la référence en matière d'imagerie vasculaire. Compte tenu de son caractère invasif et de son risque de complication, elle a été remplacée par d'autres examens à but diagnostique.

À l'heure actuelle c'est un examen que l'on réalise en per-opératoire :

- Pour le guidage des procédures endovasculaires.
- Pour identifier les artères cibles en vue d'un pontage distal chez les patients en ICMM. En effet les autres examens d'imagerie sont moins performants lorsqu'il s'agit de cartographier précisément le réseau vasculaire sous-poplité, notamment chez les patients diabétiques, âgés, ou présentant une artériopathie très calcifiée ^(22,65).

d) Autres examens complémentaires :

Bilan biologique :

L'AOMI faisant partie du spectre des maladies CV, l'HAS recommande de réaliser chez tous les patients, lors du bilan initial puis annuellement ⁽³⁹⁾:

- Un bilan lipidique complet : cholestérolémie totale, HDL-cholestérol, triglycéridémie, low density lipoprotein LDL-cholestérol.
- Une glycémie veineuse à jeun.
- Un dosage de micro-albuminurie seulement chez les patients diabétiques.

- Une recherche d'atteinte rénale : recherche de protéinurie et quantification si positivité, dosage de la créatinine et le calcul de la clairance de la créatinine.
- Un hémogramme à la recherche d'une anémie pouvant modifier la symptomatologie ou d'autres anomalies susceptibles de modifier la décision thérapeutique.

e) Recommandations concernant ces examens complémentaires :

Les données des examens d'imagerie doivent être mises en perspective avec les symptômes présentés par le patient avant d'envisager un traitement. L'indication opératoire se pose en fonction des constatations cliniques. Le tableau 2 résume les recommandations 2019 de la SVS et de l'ESVS ⁽²⁰⁾ concernant le diagnostic et la réalisation des examens complémentaires chez les patients en ICMM.

Recommandation	Qualité	Niveau de preuve
Diagnostic		
Effectuer un historique détaillé pour déterminer les symptômes, les antécédents médicaux et les facteurs de risque cardiovasculaires	Déclaration de bonne pratique	
Effectuer un examen complet du pied, y compris une évaluation de la neuropathie et une évaluation de la profondeur de l'ulcère, chez tous les patients présentant une perte de tissu	Déclaration de bonne pratique	
Effectuer un examen physique cardiovasculaire complet	Déclaration de bonne pratique	
Examens complémentaires		
Utiliser des tests hémodynamiques objectifs pour déterminer la présence et quantifier la sévérité de l'ischémie	1 (fort)	C (faible)
Mesurer la pression systolique à la cheville et l'IPS en tant que test non invasif de première intention	1 (fort)	B (modéré)
Mesurer la PSO chez tous les patients présentant une perte de tissu	1 (fort)	B (modéré)
Lorsque les pressions aux chevilles et aux orteils ne peuvent pas être évalués, envisager d'utiliser d'autres méthodes d'évaluation non invasive de la perfusion, telles que la mesure de la TcPO ₂	2 (faible)	C (faible)
Envisager l'EDMI en tant que 1 ^{ère} modalité d'imagerie artérielle	2 (faible)	B (modéré)
Envisager les modalités d'imagerie vasculaire non invasive (EDMI, Angioscanner, ARM) lorsqu'elles sont disponibles avant l'artériographie, plus invasive, chez les patients soupçonnés d'ICMM candidats à la revascularisation.	2 (faible)	B (modéré)
Obtenir une imagerie artérielle du membre inférieur de haute qualité incluant la cheville et le pied chez tous les patients soupçonnés d'être atteints d'ICMM candidats potentiels à la revascularisation.	Déclaration de bonne pratique	

ARM : AngioIRM, EDMI : Écho-Doppler artériel des membres inférieurs, ICMM : Ischémie chronique menaçante de membre, IPS : Index de pression systolique, PSO : Pression systolique a l'orteil, TcPO₂ : Pression partielle en oxygène transcutanée`

Tableau 2 : Recommandations concernant le diagnostic et la réalisation d'examens complémentaires en cas de suspicion d'ischémie chronique menaçante des membres

(D'après les Guidelines 2019 de la société de chirurgie vasculaire, de la société européenne de chirurgie vasculaire et de la fédération mondiale des sociétés vasculaires)

6) Approche thérapeutique :

Le versant médical du traitement de l'AOMI est primordial et fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire du patient dès les premiers stades de la maladie.

Il comporte 3 axes :

- Contrôle des facteurs de risques CV : arrêt du tabac, lutte contre la sédentarité et le surpoids, alimentation adaptée équilibrée, contrôle glycémique.
- Traitement pharmacologique : antiagrégant plaquettaire, statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antalgiques.
- Entraînement supervisé à la marche.

En cas d'échec du traitement médical bien conduit pendant 3 mois, ou plus précocement en cas d'aggravation de la symptomatologie, une revascularisation chirurgicale (conventionnelle ou endovasculaire) peut être proposée.

Au stade d'ICMM, le pronostic du membre atteint est en jeu. Les objectifs du traitement sont :

- Contrôler la douleur physique et psychologique
- Guérir les troubles trophiques et sauver le membre.
- Préserver l'autonomie et prolonger la survie tout en maintenant la qualité de vie.
- Poursuivre les traitements pharmacologiques et la gestion des facteurs de risque.

La décision concernant la stratégie chirurgicale à adopter est parfois difficile à prendre en pratique quotidienne, notamment chez les patients en ICMM. La SVS et la ESVS, recommandent d'effectuer une démarche systématique permettant de faciliter cette prise de décision, d'améliorer les résultats cliniques et la rentabilité des gestes opératoires en les adaptant mieux à nos patients ⁽²⁰⁾. Cette approche consiste en l'évaluation de 3 éléments :

a) Risque lié au patient :

L'estimation du risque opératoire et de l'espérance de vie jouent un rôle essentiel dans la prise en charge des malades atteints d'artériopathie.

Il est nécessaire de trouver un compromis entre risque (caractère invasif de la procédure) et bénéfique du geste (gain hémodynamique et perméabilité à long terme).

Des outils de stratification du risque opératoire peuvent aider à la décision en fournissant des critères objectifs. Il en existe plusieurs et aucun n'a fait la preuve de sa supériorité.

Les facteurs identifiés dans ces modèles sont : l'âge avancé (> 75 ou 80 ans), l'IRC, la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque congestive, le diabète, le tabagisme, la maladie cérébro-vasculaire, l'IMC, la démence et l'état fonctionnel ⁽²⁰⁾.

Un risque chirurgical moyen correspond à une mortalité péri-opératoire anticipée de moins de 5%, avec une survie estimée à plus de 50% à deux ans ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾.

b) Sévérité des lésions cutanées et stade d'ischémie des membres inférieurs :

De multiples classifications de l'AOMI, telles que celles de Fontaine et de Rutherford, ont été créées et promulguées au cours des cinq dernières décennies, beaucoup étant toujours utilisées de nos jours. Elles concernent principalement les patients souffrant d'ischémie pure due à l'athérosclérose car elles ont été développées dans un contexte où le facteur de risque prédominant était le tabagisme. Bien que chacune présente des avantages, l'utilisation de plusieurs classifications empêche le développement d'algorithmes de traitement optimaux et cela contribue à l'hétérogénéité dans la prise en charge des patients.

Actuellement, une large proportion des patients présentant une AOMI sont diabétiques. On doit donc tenir compte du caractère particulier du pied diabétique, notamment chez les patients en ICMM, car les lésions cutanées associent neuropathie, ischémie et risque infectieux majoré.

Afin de mieux sélectionner les patients atteints d'ischémie critique des membres inférieurs candidats à une revascularisation, la SVS a publié en 2014 un nouveau système de classification pour les patients en ICMM. C'est la classification Wifl qui permet d'évaluer le risque d'amputation et le bénéfice attendu d'une revascularisation en fonction de l'étendue de la plaie (Wound), du degré d'ischémie (Ischemia), ainsi que de la présence et de la gravité de l'infection du pied (foot Infection) (Tableau 3)⁽⁷⁰⁾.

W : Wound : Grades en fonction de l'étendue des plaies

Stade	Ulcère	Gangrène
0	Pas d'ulcère	Pas de gangrène
Description clinique : Stade III Leriche et Fontaine, douleur ischémique au repos, sans trouble trophique.		
1	Petit ulcère distal peu profond sur la jambe ou le pied Pas d'os exposé, sauf s'il est limité à la phalange distale	Pas de gangrène
Description clinique : perte tissulaire mineure récupérable avec une simple amputation d'un ou 2 orteils ou une couverture cutanée.		
2	Ulcère plus profond : os, articulation ou tendon exposé N'impliquant généralement pas le talon, ou ulcère du talon peu profond, sans atteinte calcanéenne	Gangrène limitée aux orteils
Description clinique : perte tissulaire majeure récupérable avec plusieurs amputations d'orteils (≥3) ou après amputation transmétatarsienne traditionnelle +/- couverture cutanée.		
3	Ulcère étendu et profond impliquant l'avant-pied et/ou médio-pied ; ou ulcère du talon profond et complet ± atteinte calcanéenne	Gangrène étendue sur l'avant-pied et/ou médio-pied. Nécrose du talon pleine épaisseur ± atteinte calcanéenne

Description clinique : perte tissulaire étendue récupérable uniquement avec une reconstruction du pied complexe ou une amputation de Chopart ou Lisfranc; large défaut de tissus mous nécessitant une couverture complexe par des lambeaux

I : Ischémie : Grades en fonction des données de perfusion du membre

La PSO (pression systolique à l'orteil) ou la TcPO₂ (pression partielle transcutanée en oxygène) sont mesurées si l'IPS (index de pression systolique) n'est pas interprétable (artères incompressibles) (> 1.3) notamment chez les diabétiques.

Stade	IPS	Pression systolique à la cheville	PSO, TcPO ₂
0	≥0.80	> 100 mm Hg	≥60 mm Hg
1	0,6-0,79	70-100 mm Hg	40-59 mm Hg
2	0.4-0.59	50-70 mm Hg	30-39 mm Hg
3	≤0,39	<50 mm Hg	<30 mm Hg

fi : foot Infection : Infection du pied :

Adaptation de la classification PEDIS du pied diabétique (Perfusion, Extension, Depth = profondeur de la perte tissulaire, Infection, Sensibilité)

Stade	Manifestation clinique de l'infection	Gravité de l'infection
0	Aucun symptôme ou signe d'infection	Non infecté
1	<p>Infection locale impliquant uniquement la peau et le tissu sous-cutané, définie par la présence d'au moins deux des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> œdème ou induration locale érythème > 0,5 et ≤ 2 cm autour de l'ulcère sensibilité locale ou douleur chaleur locale écoulement purulent (épais, opaque à blanc), ou sécrétion sanguine <p>Sans atteinte des tissus plus profonds et sans signes systémiques décrits ci-dessous.</p> <p>Exclure les autres causes de réponse inflammatoire de la peau (par exemple, traumatisme, goutte, neuro-ostéoarthropathie aiguë de Charcot, fracture, thrombose, stase veineuse).</p>	Faible
2	<p>Infection locale (décrite ci-dessus) avec érythème > 2 cm ou impliquant des structures plus profondes que la peau et les tissus sous-cutanés (par exemple, abcès, ostéomyélite, arthrite septique, fasciite)</p> <p>et</p> <p>aucun signe de réponse inflammatoire systémique (comme décrit ci-dessous)</p>	Modéré
3	<p>Infection locale (décrite ci-dessus) accompagnée des signes de syndrome de réponse inflammatoire systémique, se manifestant par au moins deux des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> température > 38° C ou < 36° C fréquence cardiaque > 90 battements/min fréquence respiratoire > 20 respirations/min ou PaCO₂ < 32 mm Hg nombre de globules blancs > 12 000 ou < 4000/mm³ ou 10 % de formes immatures 	Sévère

Une infection systémique peut parfois se manifester avec d'autres signes cliniques, tels qu'une hypotension, une confusion, des vomissements ou des troubles métaboliques, acidoses, une hyperglycémie sévère, une azotémie récente.

PaCO₂ : pression partielle de dioxyde de carbone artériel

a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-		fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-
	0	1	2	3	0	1	2	3		0	1	2	3	0	1	2	3

b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-		fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-	fI-
	0	1	2	3	0	1	2	3		0	1	2	3	0	1	2	3

fI, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.

Very low = VL = clinical stage 1
Low = L = clinical stage 2
Moderate = M = clinical stage 3
High = H = clinical stage 4

Tableau 3 : Classification WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection)

(D'après Mill, J. L et al. J Vasc Surg, 2014)

La classification WIfI nécessite d'attribuer au malade un stade entre 0 et 3 pour chaque catégorie (Wound, Ischemia, foot Infection) en fonction des caractéristiques cliniques et hémodynamiques.

On obtient ainsi, pour chaque malade, une des 64 combinaisons possibles.

Les deux tableaux de correspondance ont été réalisés par 12 membres d'un comité d'évaluation (membres de la SVS et experts reconnus dans le domaine de l'ischémie chronique des membres). Ils permettent d'obtenir une estimation du risque d'amputation et du bénéfice attendu d'une revascularisation à un an (grade 1 : très faible, grade 2 : faible, grade 3 : modéré et grade 4 : élevé).

Une dizaine d'études parues entre 2014 et 2018 ont retrouvé une corrélation forte entre le grade WIfI et :

- L'amputation majeure d'un membre inférieur à 1 an : 0% au grade 1 ; 9% au grade 2 ; 9,4% au grade 3 ; et 29% au grade 4⁽²⁰⁾.
- La survie sans amputation à un an.

- Le temps de cicatrisation de la plaie.

Ces résultats concernent tous les patients au stade d'ICMM et sont donc à manier avec prudence lorsqu'on s'intéresse au sous-groupe des patients diabétiques. Une des faiblesses de cette classification est la non-évaluation de la neuropathie diabétique qui joue un rôle clé dans la physiopathologie du trouble trophique chez le diabétique ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.

Une étude américaine, parue dans l'European Journal of Vascular and Endovascular Surgery en 2017, portant sur 217 diabétiques présentant au total 439 plaies rapporte que la classification Wifl est bien corrélée à la cicatrisation des plaies, mais n'est pas prédictive du risque d'amputation majeure à un an ⁽⁷⁴⁾.

c) Complexité anatomique des lésions artérielles :

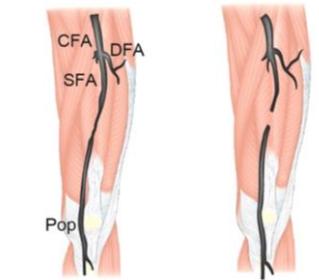
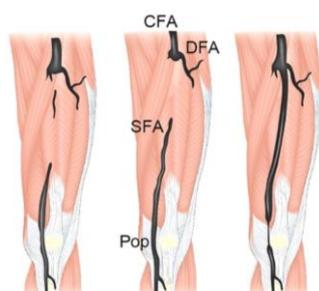
La plupart des anciens systèmes de classification anatomique sont axés sur l'étendue des lésions et la quantification globale de la maladie.

La nouvelle classification Global Limb Anatomic Staging System (GLASS) (tableau 4) intègre les notions complexes d'artère cible du geste de revascularisation endovasculaire et de perméabilité attendue de ce geste :

- Sur la base d'une imagerie de qualité, le chirurgien vasculaire choisit le trajet artériel cible le plus adéquat en vue de rétablir un flux pulsatile direct vers le pied. Cela peut être le trajet artériel présentant le moins de lésion, ou le trajet préférentiel de l'angiosome.
- Il attribue un score de 0 à 4 aux segments artériels fémoro-poplités et infra-poplités individuellement, en fonction de la sévérité des lésions et en tenant compte du trajet artériel cible déterminé.
- En fonction de ces stades le tableau de combinaison permet d'obtenir un grade GLASS, allant de I à III, qui correspond à la difficulté de réalisation de la revascularisation. On peut ainsi estimer le taux d'échec technique et le taux de perméabilité à 1 an du geste chirurgical.

La perméabilité est définie comme le maintien d'un flux continu allant de l'aîne à la cheville via l'artère cible. La perméabilité est perdue en cas :

- D'échec anatomique (occlusion, re-sténose significative, ou réintervention affectant le trajet artériel cible).
- Ou d'échec hémodynamique : baisse significative de l'IPS $\geq 0,15$ ou re-sténose $\geq 50\%$ sur le trajet artériel cible en présence d'une recrudescence de l'AOMI (réapparition des douleurs de décubitus, trouble trophique persistant ou s'aggravant).

Stade	Lésions à l'étage fémoropoplité	Anatomie
0	Maladie non significative (< 50 %)	
1	<p>Lésion AFS sur < 1/3 de sa longueur (< 10 cm de long)</p> <p>Ou 1 occlusion focale < 5 cm de long, épargnant les premiers centimètres d'AFS</p> <p>Poplitée indemne, ou lésion < 50 %</p>	
2	<p>Lésion AFS sur 1/3 à 2/3 (10-20 cm)</p> <p>Ou occlusion(s) AFS < 10 cm, épargnant les premier centimètres d'AFS</p> <p>Ou sténose poplitée focale < 2 cm de long, épargnant la trifurcation jambière</p>	
3	<p>Lésion AFS > 2/3 (> 20 cm)</p> <p>Ou occlusion AFS < 20 cm, ou incluant les premiers centimètre d'AFS</p> <p>Ou sténose poplitée 2-5 cm, épargnant la trifurcation jambière</p>	

4	<p>Occlusion AFS > 20 cm</p> <p>Ou lésion poplitée > 5 cm ou incluant la trifurcation jambière</p> <p>Ou toute occlusion poplitée</p>	
----------	---	--

Stade	Lésions à l'étage infra-poplité	Anatomie
0	<p>Maladie non significative sur le trajet artériel cible (TAC)</p>	
1	<p>Sténose focale TAC < 3 cm</p>	<p>Focal stenosis</p> <p>Anterior tibial artery target</p>
2	<p>Sténose TAC < 1/3</p> <p>Ou occlusion focale < 3 cm</p> <p>Épargnant le TTP et l'origine des artères tibiales</p>	<p>Stenosis of 1/3 total vessel length</p> <p>Posterior tibial target</p> <p>Focal CTO < 3cm</p> <p>Anterior tibial target</p>
3	<p>Sténose TAC < 2/3</p> <p>Ou occlusion < 1/3</p> <p>Épargnant le TTP, mais pouvant inclure l'origine d'une artère tibiale</p>	<p>Disease up to 2/3 vessel length</p> <p>Anterior tibial target</p> <p>CTO up to 1/3 vessel length</p> <p>Anterior tibial target</p>

4	<p>Sténose TAC > 2/3</p> <p>Ou occlusion > 1/3</p> <p>Toute occlusion TTP si l'artère cible est la tibiale postérieure ou la péronière</p>	
---	--	--

Tableau de combinaison des grades GLASS de I à III

Grade GLASS (Global Limb Anatomic Staging System) de I à III						
Stade fémoro-poplité	4	III	III	III	III	III
	3	II	II	II	III	III
	2	I	II	II	II	III
	1	I	I	II	II	III
	0		I	I	II	III
		0	1	2	3	4
Stade infra-poplité						

Taux d'échec technique et perméabilité du geste à 1 an, en fonction des grades GLASS

Grade	Échec technique	Perméabilité à 1 an	Anatomie
I	< 10%	> 70%	Lésion fémorale courte ou intermédiaire, Et/ou lésion infra-poplitée courte, Sans lésion poplitée (ou minime)
II	< 20%	50-70%	Lésion fémoro-poplitée intermédiaire ou longue, Et/ou lésion infra-poplitée courte à intermédiaire Pouvant inclure des sténoses poplitées
III	> 20%	< 50%	Lésion fémoro-poplitée ou infra-poplitée longue et/ou occlusion poplitée

CFA = artère fémorale commune
CTO = occlusion chronique
DFA = artère fémorale profonde

Pop = artère poplitée
SFA = AFS = artère fémorale superficielle
TP trunk = TTP = tronc tibio-péronier
TAC = trajet artériel cible

Tableau 4 : Classification GLASS, Global Limb Anatomic Staging System
(D'après les Guidelines 2019 de la société de chirurgie vasculaire, de la société européenne de chirurgie vasculaire et de la fédération mondiale des sociétés vasculaires)

En résumé, face à un patient en ICMM, ces 3 étapes permettent d'estimer :

- L'intérêt d'une revascularisation du membre.
- Le risque d'amputation en fonction de l'étendue de la plaie, du degré d'ischémie, de la présence et de la gravité de l'infection du pied (WIFI).
- La difficulté technique et la perméabilité du geste de revascularisation.

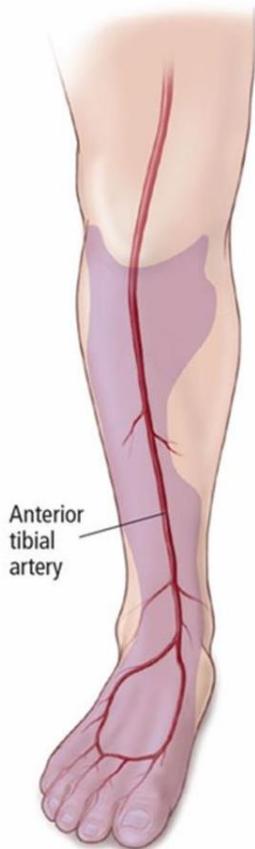
Le choix entre une technique de revascularisation chirurgicale conventionnelle ou endovasculaire se fera en fonction de l'ensemble de ces éléments et en fonction également de la présence ou non d'une veine autologue (matériel de choix pour la réalisation d'un pontage sous inguinal dans ce contexte) ⁽⁷⁵⁾. Le traitement endovasculaire sera envisagé en première intention chez les patients à haut risque chirurgical et la chirurgie conventionnelle sera alors proposée en cas d'échec ⁽²⁰⁾.

7) Concept d'angiosome :

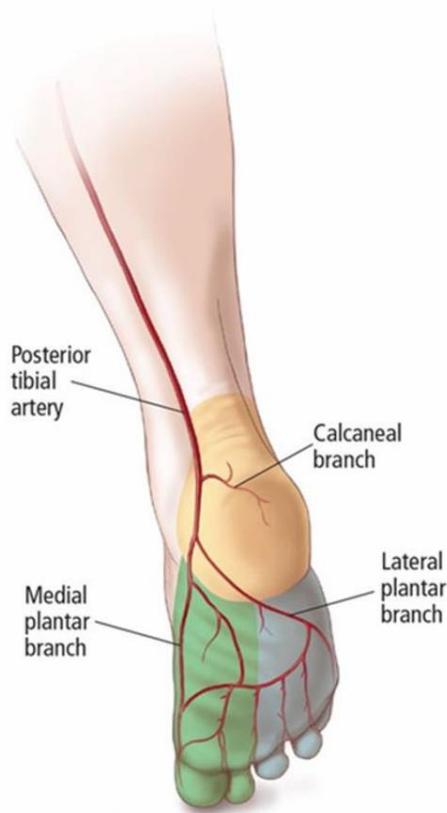
Le concept d'angiosome a été décrit par Taylor et Palmer en 1978 dans le but de déterminer des lambeaux cutanés au membre inférieur en chirurgie reconstructrice ⁽⁷⁶⁾. Par analogie avec le dermatome qui est un territoire cutané innervé par une racine nerveuse sensitive, l'angiosome est une unité anatomique composite, pluritissulaire, vascularisée par un vaisseau principal et correspondant à un territoire cutané unique.

Le pied se divise en six angiosomes, chacun alimenté par des artères sources, elles-mêmes branches de l'artère tibiale antérieure, de l'artère tibiale postérieure et de l'artère péronière (figure 5) ^(77,78).

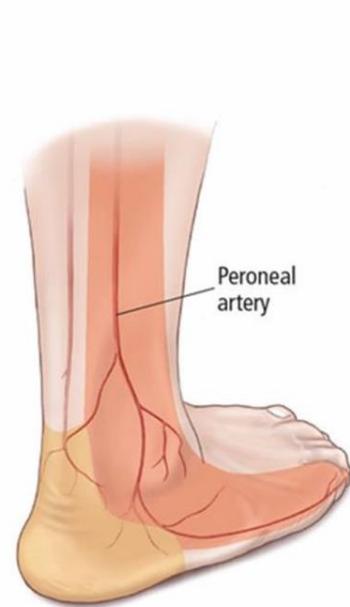
Anterior tibial angiosome



Posterior tibial angiosome



Peroneal angiosome



Medical Illustrator: Beth Halasz ©2014 CCF

Figure 5 : Concept angiosome

(D'après Shishehbor, Cleve Clin J Med, 2014)

Le rôle du concept angiosome dans la cicatrisation des plaies ischémiques n'est pas bien défini. Nous avons résumé ici les données de la littérature sur le sujet :

Diminution du taux d'amputation :

Lida et al.⁽⁷⁹⁾ ont rapporté une série de 203 revascularisations endovasculaires chez des patients en ICMM stade 5 ou 6 de Rutherford. Ils étaient répartis en 2 groupes : un groupe « angiosome direct » avec une revascularisation de l'artère alimentant directement l'angiosome présentant des lésions ischémiques et un groupe « angiosome indirect ». Le groupe angiosome direct présentait une diminution du taux d'amputation jusqu'à 4 ans après la procédure (86% de sauvetage de membres vs 69%, $p=0,03$).

Amélioration de la guérison sans bénéfice sur l'amputation :

Kret et al.⁽⁸⁰⁾ ont analysé les résultats de 106 pontages distaux chez des patients en ICMM. Le taux de cicatrisation complète de la plaie (78% vs 46%, $p=0,001$) et le temps nécessaire à la guérison (99 vs 195 jours, $p=0,002$) étaient meilleurs dans le groupe angiosome direct vs

indirect respectivement. Ces résultats ressortaient également en analyse multivariée : la revascularisation par angiosome direct est un facteur prédictif de cicatrisation des plaies (OR 2,9 ; p=0,028) et de réduction du temps de guérison (OR 2,1 ; p = 0,012). A l'inverse, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie sans amputation et de survie globale entre les deux groupes.

Absence d'amélioration de la guérison :

Azuma et al.⁽⁸¹⁾ ont également analysé les résultats de 249 pontages distaux réalisés entre 2003 et 2009 pour ICMM. Le taux de guérison dans les groupes angiosome direct et indirect étaient similaires après avoir minimisé les différences de fond avec les méthodes de score de propension (p = 0,185).

L'IRC terminale (OR 0,127 ; p <0,001), le diabète (OR 0,216 ; p = 0,030), le stade Rutherford 6 avec ulcère du talon ou gangrène (OR 0,134 ; p <0,001) et une faible albuminémie (OR 0,387 ; p = 0,049) étaient des prédicteurs négatifs de la cicatrisation. Ce qui suggère que lors d'une revascularisation par chirurgie conventionnelle, l'emplacement et l'étendue des troubles trophiques ainsi que les comorbidités (notamment l'IRC terminale) sont des facteurs prédictifs de guérison plus pertinents que l'angiosome.

Méta-analyse de données sur la revascularisation des membres inférieurs ciblée sur l'angiosome pour des lésions tissulaires ischémiques du pied :

Une revue systématique de la littérature réalisée par Sumpio et al. en 2013⁽⁸²⁾ a rapporté un manque de preuves convaincantes concernant l'intérêt de ce concept dans le domaine de la chirurgie vasculaire. Effectivement on retrouve peu d'essais prospectifs, les études réalisées incluent souvent de faibles échantillons de patients et il existe des difficultés de comparaison des résultats. Ceci empêche la recommandation du modèle conceptuel à un niveau plus large pour orienter les tentatives de revascularisation.

Biancari et al.⁽⁸³⁾ ont réalisé une revue de la littérature en 2014. Neuf études comportant des données d'intérêt ont été analysées. Aucune étude contrôlée randomisée n'était disponible. 715 jambes ont été traitées par revascularisation directe selon le principe de l'angiosome et 575 jambes traitées par revascularisation indirecte. Le taux de non-cicatrisation était significativement plus faible après revascularisation directe (HR 0,64 sur quatre études incluses) par rapport à la revascularisation indirecte.

La revascularisation directe était également associée à un risque significativement plus faible d'amputation majeure (HR 0,44 sur huit études incluses).

Cette méta-analyse suggère que, lorsque cela est possible, la revascularisation directe de l'angiosome du pied touché par des lésions tissulaires ischémiques pourrait améliorer les taux de cicatrisation et de sauvetage du membre par rapport à la revascularisation indirecte.

La revue de la littérature réalisée par Chae et al. en 2016⁽⁸⁴⁾ a identifié 518 publications. Quatre études portant sur les patients diabétiques ont été analysées. La méta-analyse a révélé que les taux de sauvetage des membres (OR 2,209 ; p=0,001) et de cicatrisation des plaies (OR 3,290 ; p <0,001) étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques ayant bénéficié d'une revascularisation directe ciblée sur l'angiosome, par rapport à ceux ayant bénéficié d'une revascularisation indirecte.

Au total, concernant le concept d'angiosome :

Des études complémentaires de meilleure qualité sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de ce concept.

Les dernières guidelines indiquent qu'une revascularisation ciblée sur l'artère alimentant directement l'angiosome doit être envisagée chez les patients présentant des lésions cutanées importantes (par exemple WiFi grade 3 ou 4), notamment au niveau du médio pied ou de l'arrière pied, à condition que cela constitue un trajet artériel cible approprié (niveau de preuve 2 C) ⁽²⁰⁾.

8) Amputation d'un membre inférieur :

Lorsque le sauvetage de membre est impossible et/ou à haut risque opératoire, on peut être amené à discuter avec le patient et sa famille d'une amputation.

Le nombre d'amputation majeure de membres inférieurs fluctue entre 20 et 34 pour 100 000 habitants. L'âge moyen d'amputation était de 60 ans dans les années 1960, il est d'environ 70 ans chez les hommes et de 75 à 80 ans chez les femmes depuis les années 90 ⁽³⁹⁾.

Différents groupes de travail ont défini comme « majeure » une amputation se situant à la cheville ou en amont ^(19,85,86). Le geste d'amputation est associé à un risque très élevé de morbi-mortalité, d'autant plus élevé que l'amputation est haut située. La mortalité à 3 ans est de 63% si l'amputation est réalisée sous le genou et de 76% si elle se situe au-dessus du genou⁽⁸⁷⁾. Le niveau d'amputation doit être le plus distal possible afin de préserver les articulations et donc les capacités de mobilisation, mais la cicatrisation est plus aisée après une amputation transfémorale qu'aux niveaux sous-jacents.

Chez les patients souffrant d'AOMI, les taux de mortalité entre patients amputés vs non amputés doublent à 30 jours (13,5% vs 6,9%), 1 an (48,3% vs 24,2%) et 3 ans (70,9% vs 43,2%) (figure 5) ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

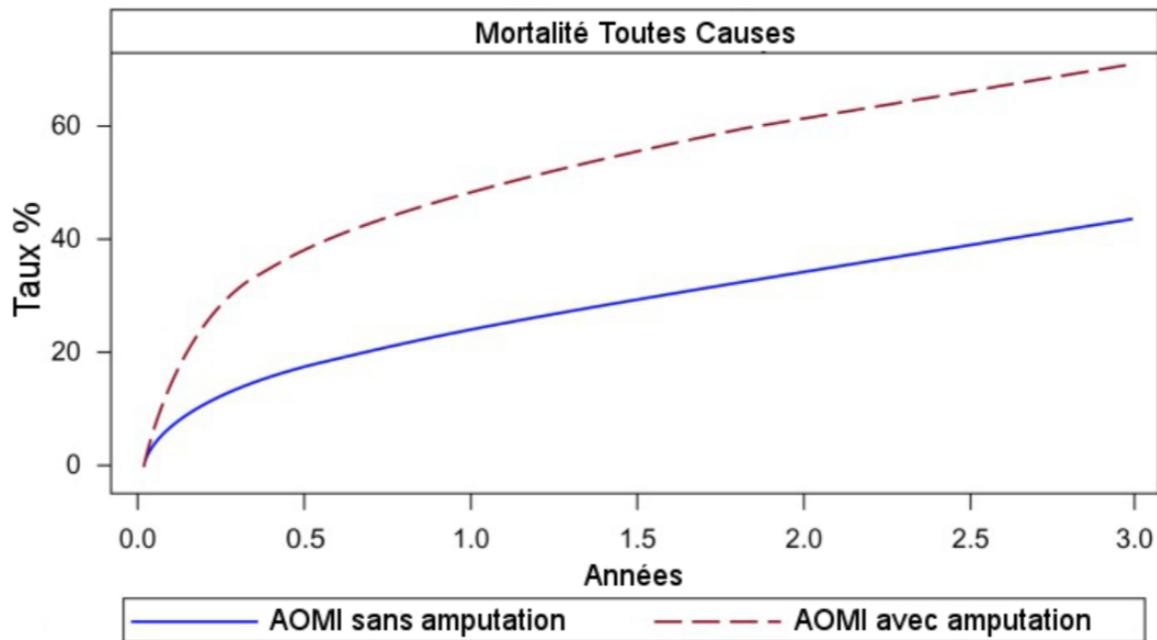


Figure 6 : Mortalité toutes causes confondues chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), avec ou sans amputation
(D'après Jones WS., Am Heart J., 2013)

La progression de l'AOMI, du stade d'ischémie d'effort vers l'ICMM, puis vers l'amputation est largement favorisée par :

- Le tabagisme. Cela diminue également les taux de perméabilité et de survie après revascularisation d'un membre ⁽⁹⁰⁾.
- L'hypertriglycéridémie ⁽⁹¹⁾.
- L'IRC sévère ou terminale dialysée. C'est un facteur de risque de mauvais résultat quelle que soit la stratégie de revascularisation, notamment chez les patients en ischémie critique ⁽⁹²⁾. Une clairance de la créatinine < 30 ml/min diminue de façon significative les taux de sauvetage de membre, de survie et de survie sans amputation ⁽⁹³⁾.
- Le diabète ⁽²⁴⁾.

Nous nous intéressons particulièrement aux patients diabétiques car ils représentent une part croissante des malades pris en charge en chirurgie vasculaire.

III) LE DIABÈTE :

1) Définition :

Le diabète est défini comme un groupe d'affections métaboliques caractérisées par la présence d'une hyperglycémie chronique liée à une déficience de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline sur les tissus cibles. Une classification du diabète a été publiée par l'American Diabetes Association en 1997 ⁽⁹⁴⁾:

Le diabète de type 1 : est causé par la destruction des cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de la personne atteinte à sécréter de l'insuline.

Le diagnostic est souvent brutal, les symptômes (amaigrissement, polyurie, polydipsie, polyphagie) surviennent rapidement après le début de la maladie et orientent le diagnostic. L'hyperglycémie est franche et sévère d'emblée. Les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes, elle représentait 6% des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 en métropole ⁽¹⁰⁾.

Le diabète de type 2, est la forme la plus fréquente du diabète, caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant dominer à un degré variable ⁽⁹⁵⁾.

Le diabète de type 2 évolue de façon asymptomatique ou pauci symptomatique sur une période estimée entre 9 et 12 ans ⁽⁹⁶⁾. Cette période, au cours de laquelle peuvent se développer les complications, est en partie responsable du retard constaté au diagnostic.

Cette forme de diabète peut être traitée par régime diététique seul, par antidiabétiques oraux et/ou par injections d'insuline.

Elle survient essentiellement chez les adultes mais peut apparaître également dès l'adolescence, elle représentait 92% des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 en métropole ⁽¹⁰⁾. La suite du propos concerne le diabète de type 2.

Les 2% restant sont les formes indéterminées, ou un autre type de diabète (gestationnel, génétique, induit par les médicaments...).

2) Épidémiologie :

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes (âgés de 20 à 79 ans) était d'environ 6,4% (285 millions d'adultes) en 2010 et passera à 7,7% (439 millions d'adultes) d'ici 2030. Entre 2010 et 2030, on prévoit une augmentation de 69% du nombre d'adultes diabétiques dans les pays en développement et de 20% dans les pays développés ⁽⁹⁷⁾.

En France, les dernières données de l'institut de veille sanitaire français datant de 2013, rapportent une prévalence du diabète traité de 5%, soit plus de 3,3 millions de personnes atteintes sur notre territoire. On constate une augmentation de la prévalence de +5,1% par an sur la période 2006-2009, mais qui ralentit sur la période 2009-2013 (+2,4% par an) ⁽¹⁰⁾.

Cette pathologie est étroitement liée à l'âge et concerne 1 homme sur 5 et 1 femme sur 7 entre 70 et 85 ans ⁽⁹⁸⁾. La prévalence du diabète continue de progresser en raison :

- Du vieillissement de la population générale.
- De l'allongement de l'espérance de vie des personnes diabétiques, lié à une meilleure qualité des soins relatifs au diabète et aux autres maladies (lien non démontré sur les données françaises).
- De l'augmentation de la fréquence de l'obésité, facteur de risque majeur et modifiable de diabète ⁽⁹⁹⁾.

Cette pathologie contribue à 9% de la mortalité mondiale, ce qui représente 4 millions de décès par an ⁽¹⁰⁰⁾. En France en 2009, 6,3% des décès étaient liés au diabète, soit plus de 34.600 décès. Le risque de mortalité à 5 ans est 1,45 fois plus élevé comparativement aux non diabétiques ⁽¹⁰⁾.

3) Facteurs de risque de diabète de type 2 :

Origine non caucasienne et/ou migrant :

La prévalence de diabète est plus faible dans les populations caucasiennes ou dans les populations non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel par rapport aux populations d'origine non caucasienne et ayant adopté un mode de vie occidental.

L'origine ethnique ainsi que le changement du mode de vie observé lors des migrations (de la campagne vers les villes ou de pays en voie de développement vers les pays développés) des populations génétiquement prédisposées sont donc reconnus comme des marqueurs de risque forts de diabète ⁽⁹⁶⁾.

Les populations identifiées comme étant le plus à risque sont les afro-américain, latino-américain, amérindien, américain d'origine asiatique, insulaire du Pacifique.

En France il a été établi que les femmes d'origine maghrébine avaient un risque de diabète plus de 2 fois supérieur à celui des femmes d'origine française ⁽¹⁰¹⁾.

Âge :

La prévalence du diabète augmente fortement avec l'âge, notamment à partir de 40 ans, jusqu'à un maximum de 19,7% des hommes et 14,2% des femmes septuagénaires. L'âge moyen des personnes diabétiques traitées en France était de 65 ans en 2009 ^(10,98,102).

Facteurs socio-économiques :

Selon les données de l'institut de veille sanitaire français ⁽¹⁰¹⁾ et de l'OMS ⁽¹⁰³⁾, la prévalence du diabète est plus élevée dans les populations au niveau socio-économique moins favorisé.

En France, les femmes ouvrières, employées ou n'ayant jamais travaillé ont un risque de diabète 2 à 3 fois supérieur à celui des cadres. Et les hommes ouvriers ont un risque 2 fois supérieur à celui des cadres ⁽¹⁰¹⁾.

À âge et sexe égaux, des variations géographiques importantes de prévalence du diabète traité ont été relevées en 2009 : les taux sont particulièrement élevés dans les départements et régions d'outre-mer (La Réunion 8,8% ; Guadeloupe 8,1% ; Martinique 7,4% ; Guyane 7,3%) et élevés dans le nord et l'est de la métropole ⁽¹⁰⁾.

Surcharge pondérale :

Une augmentation progressive et continue du risque de diabète avec l'excès pondéral (IMC > 28 kg/m²) a été observée dans l'ensemble des études épidémiologiques ⁽⁹⁸⁾.

Chez les personnes âgées de 45 ans ou plus, en France métropolitaine et après prise en compte des autres facteurs de risque : la prévalence du diabète est 2,5 à 3 fois plus élevée chez les individus en surpoids (obésité exclue) et 5,5 à 6 fois plus élevée chez les obèses, par rapport aux corpulences normales ⁽¹⁰¹⁾.

Or en 2015 en France métropolitaine, 54% des hommes et 44% des femmes étaient en surpoids (IMC > 25 kg/m²) ou obèses (IMC > 30 kg/m²). L'obésité seule atteignait 17% pour les deux sexes. La prévalence de l'obésité a progressé de +5,9% par an depuis 12 ans jusqu'en 2006, puis s'est stabilisée entre 2006 et 2015 ⁽¹⁰⁴⁾. Un gradient géographique est également observé : surpoids et obésité sont plus fréquents dans le nord et l'est de la métropole, tout comme le diabète ⁽¹⁰⁵⁾.

Sédentarité :

Elle constitue un autre facteur de risque du diabète qui est modifiable. Les résultats d'études épidémiologiques ont été confirmés par des études interventionnelles en prévention primaire réalisées chez les sujets intolérants au glucose. Ces études montrent une réduction significative de l'incidence de diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique intense ou traités par l'association régime et activité physique, par rapport aux groupes de patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif ^(106,107).

En France, la proportion de personnes ayant une activité physique inférieure à la recommandation du programme national nutrition santé (au moins 30 minutes par jour pendant au moins cinq jours par semaine) était estimée à 36-38% de la population générale âgée de 18 à 74 ans en 2006 ; elle différait peu selon l'âge ^(108,109).

HTA :

Le risque relatif de diabète chez les sujets hypertendus varie suivant les études entre 1,14 et 2,68 pour les études de cohortes et 1,6 et 2,6 pour les études transversales ⁽⁹⁶⁾.

Comme pour l'excès pondéral, le risque lié à l'élévation de la tension artérielle est continu. Les valeurs seuils sont : PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg et/ou HTA traitée.

Dyslipidémie :

Bien que plus faiblement associées à l'apparition de diabète que l'excès pondéral ou l'HTA, la baisse de concentration du HDL-cholestérol ≤ 0,35 g/L (0,9 mmol/L), l'augmentation des triglycérides ≥ 2 g/L (2,3 mmol/L) ou une dyslipidémie traitée peuvent être retenus comme marqueurs de risque de diabète de type 2 ⁽⁹⁶⁾.

Antécédents familiaux :

Les études épidémiologiques concordent et montrent une augmentation du risque de survenue de diabète chez les sujets ayant des ATCD familiaux de diabète au 1^{er} degré ⁽⁹⁶⁾.

Antécédent personnel de diabète gestationnel ou enfants de poids de naissance > 4 kg :

Le diabète gestationnel est une complication médicale de la grossesse. Il est défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum⁽¹¹⁰⁾.

Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel développent un diabète de type 2 dans 15 à 60% des cas selon les groupes étudiés et la durée de suivi, correspondant en moyenne à une augmentation du risque de 14 fois comparativement aux groupes contrôles^(96,111).

L'étude française DIAGEST 2 a montré que 18% des femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont développé un diabète de type 2 dans les 6 ans après l'accouchement et 35% dans les 11 ans. D'après cette étude, le risque augmentait avec le temps et persistait au moins 25 ans⁽¹¹²⁾.

Certaines études, dont l'étude française DESIR, retrouvaient une augmentation significative d'ATCD d'accouchements de nouveau-nés de poids de naissance ≥ 4 kg chez les femmes diabétiques par rapport aux non diabétiques⁽¹¹³⁾.

Au total :

Les facteurs de risque de diabète de type 2 retenus, définissant la population du dépistage et facilement identifiables en pratique sont les suivants :

- Caucasiens > 40 ans, non caucasiens ou migrants
- Syndrome métabolique :
Excès pondéral : IMC > 28 kg/m²,
HTA : PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg ou HTA traitée,
Anomalie du profil lipidique : HDL-cholestérol < 0,35 g/L (0,9 mmol/L) ou triglycérides > 2 g/L (2,3 mmol/L) ou dyslipidémie traitée.
- ATCD de diabète gestationnel ou d'enfant > 4 kg à la naissance, ATCD familiaux de diabète au 1^{er} degré.

4) Dépistage :

Comment ?

Le diagnostic peut être établi de trois façons différentes selon l'OMS⁽¹¹⁰⁾:

- Présence de symptômes de diabète secondaires à l'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie aléatoire ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)
- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L)
- Glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale). Ce test n'est pas recommandé en France.

En l'absence d'hyperglycémie non équivoque, les tests doivent être répétés.

L'American Diabete Association a publié en 2011 de nouvelles recommandations approuvant l'utilisation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) comme outil diagnostique pour le diabète. Sur la base d'un lien épidémiologique entre le taux de glycémie et les complications micro-

vasculaires (rétinopathie principalement), une Hb1Ac \geq 6,5% a été retenue comme valeur-seuil pour le diagnostic de diabète ⁽¹¹⁴⁾. Ce dosage n'est pas recommandé comme test diagnostique en France.

Quand doit-il être réalisé ?

Le dépistage du diabète de type 2 est recommandé en France ^(10,96) chez les sujets :

- Âgés de plus de 45 ans (à répéter tous les 3 ans en l'absence d'autre facteur de risque).
- Ou présentant un ou plusieurs facteurs de risque (à répéter tous les ans en cas de bilan normal).
- Ou présentant des signes cliniques évocateurs de diabète.

Malgré ces recommandations, il existe un retard important au diagnostic. L'âge moyen est tardif (autour de 57 ans) et parmi ces nouveaux cas diagnostiqués 30% sont déjà symptomatiques ou porteurs de complications.

Les complications du diabète sont sévères et lourdes pour les personnes concernées et pour la société du fait des conséquences économiques qu'elles génèrent. Leur coût a été estimé à 8,1 milliards d'euros en 2016, cela représente 5% des dépenses de l'assurance maladie ⁽¹⁸⁾. Parmi ces complications, l'AOMI est l'une des plus graves.

IV) AOMI ET DIABÈTE :

1) Épidémiologie :

Le diabète est l'un des principaux facteurs de risque d'AOMI (OR 1.9 à 4) ⁽⁸⁾.

La prévalence de l'atteinte artérielle augmente avec la durée et l'importance du diabète :

- 1,2% des patients présentent une AOMI au moment du diagnostic de diabète, ce chiffre passe à 12,5% après 18 ans ⁽²¹⁾ et à 45% après 30 ans d'évolution ⁽⁷¹⁾.
- Toute augmentation de 1% de l'HbA1c, est associée à une augmentation de 26 à 28% du risque de développer une AOMI symptomatique ^(21,72,115).

2) Anatomopathologie et anatomie des lésions :

Les sténoses et occlusions artérielles observées relèvent, comme chez les non-diabétiques, de la combinaison de lésion athéroscléreuse, artérielle et artérioloscléreuse sans qu'il existe d'arguments permettant d'isoler une artériopathie spécifique du diabétique à l'échelon histologique ⁽⁵⁷⁾.

En revanche l'anatomie des lésions artérielles est particulière chez le diabétique :

Les lésions sont multi-étagées, plus étendues, plus sévères ^(57,116). Elles touchent préférentiellement les artères plus distales (sous poplitées) comparativement aux non diabétiques ^(9,117-120).

Les lésions aorto-iliaques et fémorales superficielles sont de sévérité identique chez les deux populations selon une étude parue en 2001 portant sur 111 patients ⁽⁹⁾.

L'artère fémorale profonde est plus fréquemment siège de lésions chez les diabétiques ^(9,57,121). Or c'est à partir de cette artère que se développent habituellement les voies de suppléance chez les patients présentant des sténoses ou occlusions fémoro-poplitées C'est donc un facteur de gravité supplémentaire de l'artérite diabétique et un paramètre important du pronostic des revascularisations réalisées à l'étage aorto-iliaque dont la perméabilité à long terme est largement conditionnée par l'état de l'artère fémorale profonde.

A contrario, les lésions des artères du pied paraissent moins fréquentes chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, ce qui laisse la possibilité de revascularisations chirurgicales très distales ⁽⁵⁷⁾.

3) Facteurs de risque d'AOMI chez les diabétiques de type 2 :

Peu d'études prospectives ont analysé les facteurs de risque de développement d'une AOMI chez les patients atteints de diabète de type 2 et les définitions de l'AOMI sont variables selon les études.

Dans l'étude britannique prospective UKPDS : l'âge, l'HbA1c, la PAS, le cholestérol HDL, les ATCD de maladie CV, la rétinopathie diabétique et le tabagisme actif se sont révélés être des facteurs de risque indépendants d'AOMI chez les patients diabétiques de type 2 ⁽²¹⁾.

L'équipe Franco-Américaine de Althouse a étudié les facteurs de risque de survenue d'une AOMI (définie par une chute de l'IPS, une revascularisation artérielle des membres inférieurs, ou une amputation) chez la population de diabétiques de type 2 de l'essai BARI 2D. Dans cette étude, l'âge, le sexe féminin, l'origine noire africaine, le tabagisme, l'HbA1c et le rapport albumine /créatinine urinaire (uACR) étaient des facteurs de risque indépendants d'AOMI ⁽¹²²⁾.

Dans l'étude Australienne de Norman et al. l'âge, la PAS, le cholestérol sérique total et surtout le tabagisme étaient des facteurs de risque d'AOMI chez les diabétiques de type 2 ⁽¹²³⁾.

L'équipe de Mohammedi a étudié les patients diabétiques issus de la vaste étude de cohorte ADVANCE. Ils ont mis en évidence que la présence d'une micro-angiopathie (notamment une micro-albuminurie ou la nécessité d'une photocoagulation rétinienne) était un facteur de risque d'ICMM chez les patients diabétiques de type 2 ⁽¹³⁾.

4) Diagnostic :

L'AOMI chez le patient diabétique peut être asymptomatique jusqu'à un stade avancé, ce qui rend le diagnostic difficile.

L'examen clinique systématique des membres inférieurs chez les diabétiques est impératif, afin d'améliorer la détection et le traitement précoce de l'AOMI mais également d'autres complications vasculaires. Une étude récente parue en 2016 portant sur 11.120 diabétiques de type 2 conclue que l'absence d'un pouls périphérique (pédieux ou tibial postérieur) est un facteur prédictif puissant et indépendant du risque d'événements macro-vasculaires majeurs à 5 ans (mortalité CV et mortalité toutes causes confondues, IDM, AVC, insuffisance cardiaque) et d'événements micro-vasculaires (néphropathie, neuropathie périphérique) ⁽¹²⁴⁾.

La performance de l'IPS dans ce contexte est variable et affectée par la médiocalcose et la neuropathie diabétique. Des preuves limitées suggèrent que la pression systolique à l'orteil et la TcPO2 pourraient être supérieures à l'IPS chez ces patients.

Ces données sont insuffisantes pour soutenir l'adoption d'une modalité diagnostique particulière par rapport à une autre et il n'y a aucune corrélation avec l'examen clinique ⁽¹²⁵⁾.

Concernant les examens d'imagerie, ils sont également moins performants dans l'analyse des artères de jambe chez les diabétiques. Une artériographie est décisive pour porter les indications thérapeutiques en cas d'atteinte sous-poplité.

5) Évolution :

L'AOMI se développe plus précocement, progresse plus rapidement ^(57,71,126) et est plus agressive chez les diabétiques. Ils ont 5 fois plus de risque d'évolution vers une ICMM et 40% des diabétiques en ICMM développent une gangrène, contre seulement 9% des patients non diabétiques ^(11,127).

Les troubles trophiques sont plus fréquents chez les diabétiques, 25% d'entre eux en développeront un au cours de leur vie ⁽¹²⁸⁾. L'étiologie de ces troubles trophiques est mixte. Trois composantes sont associées de façon variable : l'ischémie due à l'atteinte artérielle, la neuropathie et l'infection.

- Selon plusieurs grandes études observationnelles récentes, environ 50% des patients présentant un ulcère du pied diabétique souffrent d'AOMI ^(71,73,129-131). La présence d'AOMI était un facteur de risque de moins bonne cicatrisation chez les 1088 patients diabétiques de la cohorte prospective EURODIALE présentant un ulcère du pied ⁽¹³²⁾.
- La neuropathie du diabétique se compose de trois éléments : la neuro-arthropathie, la neuropathie sensitive à risque de mal perforant plantaire et la composante neuropathique autonome, la plus grave, correspondant à une désertification capillaire ⁽⁷¹⁻⁷³⁾.
- La surinfection du trouble trophique assombrit considérablement le pronostic d'un patient en ICMM et doit conduire à la réalisation de prélèvements bactériologiques et à la mise en route d'une antibiothérapie adaptée ^(129,132). Cette combinaison « ischémie et infection » est fréquente, on la retrouve chez un tiers des patients porteurs de lésion de pied diabétique dans les pays développés ⁽¹²⁹⁾.

La présence de troubles trophiques chez les patients diabétiques est un indicateur important d'atteinte multi-organes, cela a été confirmé par un grand nombre d'études ^(9,133-135). Ils présentent un risque plus élevé d'AVC par rapport aux diabétiques sans troubles trophiques ⁽¹³⁶⁾. Ils présentent plus d'ATCD d'IDM et d'IRC que les patients non diabétiques en ICMM ⁽¹³⁷⁾.

6) Traitement :

En résumé, le diabète aggrave le pronostic local et vital des patients. La prise en charge de ces patients poly-pathologiques doit être multidisciplinaire et tenir compte des spécificités liées au diabète en plus de la prise en charge classique de l'AOMI.

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Contrôle glycémique strict, prise en charge du risque CV global et des comorbidités (coronaropathie, atteinte cérébro-vasculaire, atteinte rénale) chez ces patients fragiles.
- Revascularisation à envisager rapidement dans le cadre du sauvetage du membre, plus ou moins associée à un geste chirurgical de débridement des plaies.
- Soins associés indispensables à une prise en charge optimale : soins infirmiers spécialisés, vérification quotidienne des pieds (élimination de la callosité, hydratation quotidienne, coupe régulière des ongles et chaussures bien ajustées), mise en décharge du pied et traitement antibiotique adapté le cas échéant, amélioration de l'état hémodynamique global et de l'état nutritionnel, prévention de la maladie thromboembolique veineuse et des surinfections, prévention d'escarres et de positions vicieuses antalgiques ⁽¹²⁸⁾.

La revascularisation chez ces patients fragiles est complexe. Il s'agit de traiter des artères distales de petit calibre et très calcifiées, avec une circulation collatérale moins développée (9,71,73,118,138,139). Une imagerie précise des axes artériels, notamment des axes jambiers, est indispensable dans ce contexte pour adapter la stratégie chirurgicale (140).

Les patients diabétiques bénéficient de 8 à 16 fois plus de procédures de revascularisation comparativement aux non-diabétiques. Quelle que soit la technique chirurgicale employée (endovasculaire ou chirurgicale conventionnelle) les résultats des procédures sont médiocres comparativement aux non diabétiques : les taux de perméabilité sont moins bons et la morbi-mortalité péri-opératoire est accrue (71). De plus, il n'y a pas de preuve scientifique de l'efficacité de la revascularisation sur la prévention de l'amputation (9,71).

Une méta-analyse suggère que les taux de sauvetage de membre peuvent être améliorés lorsqu'on associe un traitement médical optimal à une revascularisation chirurgicale chez les patients diabétiques en ICMM, mais presque toutes les études analysées sont rétrospectives avec de petits effectifs et présentent des biais. Les données sont donc insuffisantes pour recommander une méthode de revascularisation plutôt qu'une autre (73).

PROBLÉMATIQUE

Les données disponibles provenant d'études menées dans des pays à revenu élevé suggèrent que sur les deux dernières décennies les taux d'IDM, d'AVC et la mortalité sont en baisse chez les diabétiques. Parallèlement le taux d'amputation diminue dans une moindre mesure. Cela suggère une déficience des politiques de santé publique concernant le dépistage et la prévention de l'amputation chez les patients diabétiques de type 2 ⁽¹⁴¹⁾. Globalement ces complications constituent encore un lourd fardeau en raison de l'augmentation continue de la prévalence du diabète.

Dans les études consacrées à cette population on constate que ces amputations délabrantes réduisent la qualité de vie⁽¹⁴²⁾ et augmentent la mortalité^(15,143-147) ainsi que les coûts médicaux⁽¹⁴⁸⁾. Un patient diabétique amputé sur deux décède dans les 5 ans suivant le geste⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾.

L'enjeu majeur est d'identifier, parmi cette population à risque, les patients qui présentent des facteurs prédictifs d'amputation afin d'améliorer leur suivi et prévenir au maximum cette issue défavorable.

La préoccupation de la communauté scientifique autour de ce sujet est importante et cela fait l'objet de nombreuses publications.

Après examen des données de la littérature, nous avons cherché à résumer ici les facteurs de risque connus d'amputation des membres inférieurs chez les patients diabétiques de type 2. Il est difficile d'identifier séparément les comorbidités, les éléments qui reflètent la gravité du diabète et les affections qui coexistent comme facteurs de risque de maladie vasculaire périphérique (et donc d'amputation). Ces trois éléments sont importants et peuvent avoir un impact indépendant sur la probabilité d'amputation⁽¹⁵⁾.

Les facteurs de risque d'amputation des membres inférieurs chez les patients diabétiques identifiés dans la littérature sont les suivants :

Démographie :

- **Le sexe masculin** :^(10,14)
Le risque est 1,6 à 2,6 fois plus important chez les hommes comparativement aux femmes selon les études ⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾.
- **L'âge** ^(152,155).
- **La durée du diabète** :
C'est un facteur de risque d'amputation selon certains auteurs dans des études datant principalement des années 90 ^(154,156,157) ainsi que dans la cohorte de Hippisley-Cox et al.⁽¹⁵⁵⁾. Cela n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs notamment dans des études plus récentes^(14,158,159).

- Le tabagisme :
Les données de la littérature sont discordantes.
Le tabagisme est un facteur de risque d'amputation chez les diabétiques selon certains auteurs ^(152,155,157). La vaste étude de cohorte de Hippisley-Cox et al. a conclu à un risque d'amputation 1,9 fois plus élevé chez les femmes et 1,3 fois plus élevé chez les hommes diabétiques fumant plus de 20 cigarettes/jour comparativement aux diabétiques non-fumeurs avec un risque qui augmente proportionnellement à la consommation ⁽¹⁵⁵⁾.
D'autres auteurs ne retrouvent pas de lien significatif entre la consommation de tabac et l'amputation chez les diabétiques ^(14,156,158,160).

- L'HTA :
L'augmentation de la PAS est un facteur de risque significatif d'amputation ^(152,155-157), notamment d'amputation majeure ⁽¹⁴⁾.
Pour chaque augmentation de 10 mmHg, le risque d'amputation des membres inférieurs est multiplié par 1,19 à 1,58 selon les études ^(152,157).
L'équipe d'Adler et al. a rapporté que le risque combiné d'amputation et/ou de décès dû à une MAP diminuait de 16% en cas de diminution de 10 mmHg de la PAS dans l'étude UKPDS 36 ⁽¹⁶¹⁾.

Biologie :

- Le taux d'HbA1c :
Les données de la littérature sur le sujet sont discordantes.
Une association progressive entre ce taux et le risque d'amputation est retrouvée dans de nombreuses études ^(152,154-156,159,162,163), notamment dans une vaste étude de cohorte prospective de plus de 35.000 diabétiques ⁽¹⁶⁴⁾ et dans une méta-analyse publiée en 2010. Cette méta-analyse a étudié 2.548 articles, a inclus 14 études, ce qui représentait 94.640 participants et 1.227 cas d'amputation. Les auteurs ont rapporté un risque relatif d'amputation de 1,44 pour chaque augmentation d'1% de l'HbA1c ⁽¹⁶⁵⁾.
D'autres auteurs ne retrouvaient pas d'influence du taux d'HbA1c sur le risque de décès ou d'amputation ^(13,14,166,167).

- Certains biomarqueurs de l'inflammation :
Le Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNFR1) est impliqué dans la physiopathologie des complications micro-vasculaires chez les diabétiques, notamment la néphropathie ^(168,169). Une étude récente a mis en évidence ce marqueur comme étant un facteur prédictif indépendant d'amputation majeure en analyse multivariée ⁽¹⁴⁾.
L'Angiopietin-Like 2 Protein (ANGPTL2), est une protéine pro-inflammatoire circulante en relation avec des pathologies inflammatoires chroniques telles que le diabète et l'athérosclérose. C'est un facteur prédictif d'évènements CV, de décès ⁽¹⁷⁰⁾ et d'amputation mineure ou majeure en analyse univariée (mais pas en multivariée) chez les patients diabétiques ⁽¹⁴⁾.

Micro-angiopathie :

La micro-angiopathie diabétique est une des spécificités du diabète ⁽¹¹⁴⁾. Elle se présente sous la forme d'une atteinte rénale (néphropathie diabétique), d'une atteinte ophtalmique (rétinopathie diabétique) et/ou d'une atteinte nerveuse (neuropathie diabétique). Elle est associée à un risque élevé d'ICMM avec troubles trophiques (HR 2,07 ; p < 0,0001) et d'amputation (1,59; p = 0,006) ⁽¹³⁾.

- **L'altération de la fonction rénale** ^(10,15,133,154,155), **l'hémodialyse** ^(10,121,159) :

Les hommes et les femmes diabétiques en IRC ont respectivement 2,3 et 2,7 fois plus de risque d'être amputés, comparativement à des diabétiques ayant une fonction rénale normale ⁽¹⁵⁵⁾. Selon l'institut de veille sanitaire français près d'un tiers des diabétiques amputés en 2003 avaient une complication rénale et 10% avaient une insuffisance rénale terminale ⁽¹⁰⁾.

- **La rétinopathie diabétique (RD)** ^(152,153,156,163, 167).

Une étude récente a évalué individuellement les facteurs de risque d'amputation mineure et majeure. La RD sévère (au stade pré-prolifératif ou prolifératif) a été identifiée comme étant un facteur de risque indépendant d'amputation mineure en analyse multivariée ⁽¹⁴⁾.

- **La neuropathie diabétique** ^(10,162)

Dans l'étude de Lai et al., le risque d'amputation était multiplié par 2,34 chez les patients souffrants de neuropathie diabétique ⁽¹⁵³⁾.

L'absence de perception vibratoire de la jambe multipliait par 15,5 le risque d'amputation selon une étude de 1992 ⁽¹³⁴⁾.

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

- **Les ATCD CV :**

L'insuffisance cardiaque ^(15,153), l'IDM ⁽¹⁵⁾, la cardiopathie ischémique ⁽¹³³⁾, la maladie cérébro-vasculaire ^(15,133,153,156) et l'ATCD de pontage coronarien ⁽¹⁶⁷⁾.

Signes fonctionnels artériels :

- **L'ATCD d'amputation** ^(171,172) :

Le risque de ré-amputation du membre ipsilatéral est particulièrement accru dans les 6 mois suivant l'amputation initiale. Le taux de ré-amputation majeure atteint 4,7% à 1 an ; 11,8% à 3 ans ; et 13,3% à 5 ans. Le risque pour le membre controlatéral augmente régulièrement avec le temps, mais n'atteint jamais le niveau de risque du membre ipsilatéral ⁽¹⁷³⁾.

Une étude de cohorte néo-zélandaise portant sur 217.207 diabétiques suivis sur 3 ans a rapporté qu'une amputation majeure antérieure multipliait par 3 le risque d'amputation majeure ultérieure au cours du suivi ; tandis qu'une amputation mineure antérieure augmentait respectivement de plus de 10 et 20 fois le risque d'amputation majeure et mineure ultérieure ⁽¹⁵⁾.

- L'AOMI :

La principale difficulté dans ce contexte est l'hétérogénéité des variables analysées. L'AOMI est parfois définie par un ATCD d'amputation ou de revascularisation ⁽¹⁴⁾. Parfois la MAP est étudiée comme variable plus globale comprenant plusieurs atteintes vasculaires périphériques ^(15,155,174). Nous avons retrouvé dans la littérature certaines études analysant plus spécifiquement l'AOMI :

Symptômes cliniques d'AOMI :

- L'absence de pouls périphérique et la présence d'un souffle fémoral permettaient de prédire l'amputation chez ces patients selon une étude datant de 1996 ⁽¹⁶²⁾.
- L'absence de pouls pédieux ou tibial postérieur était un facteur de risque d'évènement majeur aux membres inférieurs dans l'étude de Mohammedi datant de 2016. Cet évènement était défini par la survenue d'une revascularisation chirurgicale, d'une amputation, d'une ulcération chronique > 6 semaines ou d'un décès dû à un évènement aux membres inférieurs ^(13,124).
- Plusieurs études ont conclu qu'au stade d'ICMM le risque était majoré ^(121,152,175), notamment lorsque les troubles trophiques étaient étendus ⁽¹³³⁾ ou infectés ⁽¹³²⁾. Le taux d'amputation chez les patients en ICMM est de 30% à un an ^(19,41), ce chiffre est de 40% dans le sous-groupe des diabétiques souffrant d'ICMM ^(19,71).
- Un IPS > 1,4 était associé à une majoration du risque d'amputation chez les diabétiques dans une étude datant de 1993 ⁽¹⁵⁴⁾. Il en est de même pour un IPS < 0,45 selon une étude de 1992 ⁽¹³⁴⁾.
- Dans une étude récente parue en 2018⁽¹⁷⁶⁾ l'IPS n'était pas corrélé au risque d'amputation chez des patients en ICMM (diabétiques ou non). D'autres examens diagnostiques non invasifs (pression systolique à l'orteil < 30 mmHg, ou TcPO2 < 10 mmHg) étaient prédictifs d'une amputation majeure, mais ces examens étaient parfois ininterprétables chez les patients diabétiques.
- L'équipe de Hayes a retrouvé la claudication intermittente, ou l'IPS < 0,9 comme facteurs de risque d'amputation sur une cohorte prospective de patients diabétiques inclus entre 1977 et 1991⁽¹⁵⁸⁾.

Anatomie des lésions vasculaires :

- Une étude datant de 1992 a comparé 84 patients diabétiques amputés à 236 témoins diabétiques non amputés. Elle a identifié l'insuffisance artérielle sous-poplitée parmi les facteurs de risque statistiquement significatifs après analyse en régression logistique permettant de s'amender des effets potentiellement confondants de l'âge, du statut socioéconomique, de la durée du diabète et de son type ⁽¹³⁴⁾.
- Une autre étude datant de 1998 a évalué le rôle pronostique des lésions artérielles retrouvées à l'artériographie sur la survenue d'une amputation majeure chez 104 patients diabétiques présentant un ulcère. Le risque d'amputation majeure augmentait significativement en cas d'occlusion poplitée ou infra-poplitée. Cette étude retrouvait une corrélation entre l'importance des lésions et le risque d'amputation ⁽¹⁷⁷⁾. Cependant il n'y avait pas de précision sur l'importance des troubles trophiques chez ces patients, cela pouvait être un facteur confondant.

- Deux études analysant les lésions artérielles des patients diabétiques en ICMM ont retrouvé une association significative entre le risque d'amputation et :
 - Les occlusions multiples à l'artériographie dans l'étude rétrospective de Miyajima et al. ⁽¹⁵⁹⁾.
 - Une atteinte de l'artère fémorale profonde à l'artériographie dans l'étude de Faglia et al. ⁽¹²¹⁾.

À notre connaissance, il n'existe aucune étude récente de cohorte prospective évaluant à la fois l'impact de l'anatomie des lésions vasculaires au doppler et les symptômes cliniques d'AOMI présentés par les patients diabétiques au début de leur prise en charge sur la survenue d'une amputation au cours du suivi.

L'enjeu de notre travail est de mettre en évidence des éléments prédictifs précoces d'amputation des membres inférieurs chez des patients diabétiques de type 2, en mettant en compétition les variables de la macro-angiopathie et de la micro-angiopathie.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1) Population de l'étude :

Notre analyse porte sur les patients de la cohorte SURDIAGENE.

C'est une cohorte prospective monocentrique française de 1468 patients diabétiques de type 2 inclus par le service de diabétologie de l'hôpital universitaire de Poitiers entre 2001 et 2012. Initialement cette cohorte avait pour objectif d'identifier les déterminants génétiques et environnementaux des complications micro-vasculaires et macro-vasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2⁽¹⁷⁸⁾.

Les critères d'exclusion étaient l'absence de données médicales concernant les symptômes cliniques d'AOMI et l'absence d'EDMI réalisé à l'entrée des patients dans la cohorte.

Les patients ont été suivis jusqu'au 31 Décembre 2015, ou jusqu'à la survenue d'une amputation ou d'un décès.

Les éléments clinico-biologiques pouvant être identifiés comme des facteurs prédictifs précoces d'amputation ont été recueillis lors de l'inclusion prospective des patients à partir de prélèvements sanguins ou urinaires, des interrogatoires, des examens physiques et des dossiers médicaux. Ces éléments ont ensuite été analysés.

2) Recueil de données :

Données biologiques prospectives :

- Les ressources biologiques ont été traitées immédiatement après la collecte selon des procédures normalisées et stockées à -80°C jusqu'à leur utilisation.
- La créatinine urinaire a été mesurée à l'aide d'un analyseur automatique Hitachi 911 (Roche Diagnostics, Meylan, France).
- La créatinine sérique et l'albumine urinaire ont été mesurées par néphélogéométrie sur un système modulaire P (Roche Diagnostics GmbH).
- La fonction rénale a été déterminée selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-EPI de Levey et al.⁽¹⁷⁹⁾.
- La normo-albuminurie est <3 mg/l, la microalbuminurie correspond à une albuminurie entre 3 et 30 mg/l et la macroalbuminurie est > 30mg/l.
- Un rapport albumine / créatinine urinaires (uACR) entre 3 et 30 mg/mmol correspond à une microalbuminurie, un uACR ≥ 30 mg/mmol correspond à une macroalbuminurie.
- L'HbA1C (valeurs normales de 4,0 à 6,0% [20–42 mmol /mol] selon la Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire) a été déterminée à l'aide d'une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance avec un analyseur ADAMS A1C HA-8160 (Menarini, Florence, Italie).
- Les concentrations sériques du récepteur de TNF1 (TNFR1), marqueur d'inflammation, ont été mesurées à l'aide du test ELISA soluble pour TNFR1 humain (produit n°BIO94TNFR1 ; EKF Diagnostics, Dublin, Irlande) conformément aux instructions du fabricant.

Tous les échantillons de sérum ont été testés en double et la moyenne des deux mesures a été prise en compte pour l'analyse statistique.

- Les concentrations sériques d'ANGPTL2 ont été mesurées à l'aide d'un kit ELISA humain ANGPTL2 (Cloud-Clone Corp, Houston, Texas, USA) selon les instructions du fabricant, diluées (1:2 ou 1:4 si nécessaire) à l'aide de la solution de diluant standard du kit ⁽¹⁷⁰⁾.

Données cliniques prospectives :

- La RD a été classée comme étant absente, simple, pré-proliférative, ou proliférative par un ophtalmologue qualifié, après examen du fond d'œil. Une RD sévère a été définie comme une rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif.
- La micro-angiopathie a été définie par la présence d'un ou plusieurs des trois éléments suivants : RD sévère, œdème maculaire, ratio uACR élevé.
- La macro-angiopathie, hors atteinte des membres inférieurs, a été définie par la présence d'ATCD d'athérome coronarien (ATCD personnel d'IDM, d'angine de poitrine et/ou de revascularisation coronarienne), ou d'ATCD d'athérome carotidien (ATCD d'AVC ou d'accident cérébral ischémique transitoire (AIT) d'origine carotidien et/ou de chirurgie carotidienne pour lésions symptomatiques ou asymptomatiques).
- La néphropathie diabétique a été définie par la présence d'une protéinurie (macroalbuminurie) avec uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI.
- Les ATCD d'AOMI sont définis par : un ATCD de revascularisation artérielle aortique ou d'au moins une artère des membres inférieurs (quelle que soit la technique, endovasculaire ou chirurgicale conventionnelle) et/ou un ATCD d'amputation des membres inférieurs (quel que soit le niveau d'amputation).

Données cliniques et échographiques rétrospectives :

L'ensemble des dossiers informatisés des 1468 patients ont été examinés à posteriori afin d'ajouter rétrospectivement les données suivantes :

- Les signes fonctionnels (SF) artériels de l'AOMI. Les patients ont été classés en « asymptotique », « ischémie d'effort symptomatique », « Ischémie permanente chronique » selon les critères HAS ⁽³⁹⁾. Ces données ont été recueillies grâce aux examens cliniques consignés dans les observations médicales, les courriers des équipes de diabétologie, de néphrologie, ou bien dans les comptes rendus d'examens d'imagerie à la rubrique « indication ».
- Les données des EDM. Ces données ont été obtenues grâce aux comptes rendus numérisés des examens réalisés sur le centre hospitalier universitaire de Poitiers et grâce aux courriers médicaux détaillant ces comptes rendus lorsqu'ils étaient réalisés en externe. Les patients présentant des lésions hémodynamiquement significatives > 50% ont été classés comme porteurs de lésions.

La localisation des lésions a été séparée en trois groupes en fonction du niveau : « aorto-iliaque », « trépied fémoral », ou « fémoro-poplitée et sous-jacent ». La localisation fémoro-poplitée peut inclure ou non une atteinte des axes artériels sous-jacents : tronc tibio-péronier, tibiale antérieure, tibiale postérieure et/ou péronière.

La localisation la plus proximale a été prise en compte dans l'analyse en cas de localisation multiple (aorto-iliaque > trépied > fémoro-poplitée).

Les données recueillies concernaient le statut clinique et échographique des malades au moment de leur inclusion dans la cohorte.

Par extrapolation nous avons admis que les patients présentant un examen échographique strictement normal dans les deux années entourant leur inclusion étaient indemnes de lésions lors de leur inclusion, sous réserve de n'avoir bénéficié d'aucune intervention chirurgicale dans l'intervalle.

Afin de diminuer le taux de données manquantes, une analyse des dossiers papiers archivés a été entreprise. Le taux de rentabilité de l'exploitation de 20 dossiers médicaux n'a pas été suffisant pour envisager le réexamen systématique de l'ensemble de ces dossiers (sur 20 dossiers, 19 ne contenaient pas de renseignements complémentaires). Les courriers médicaux informatisés reflétaient donc correctement les données que l'on possédait sur les malades au moment de leur inclusion.

3) Critères de jugement :

Le critère de jugement principal de notre étude est la survenue d'une amputation du membre inférieur au cours du suivi, quel que soit le niveau d'amputation. Aucune amputation n'a été réalisée pour cause traumatique.

Les critères de jugement secondaires sont la survenue d'une chirurgie de revascularisation d'au moins une artère des membres inférieurs (quelle que soit la technique, endovasculaire ou chirurgicale conventionnelle) et la mortalité CV au cours du suivi.

La mortalité CV a été définie par la survenue d'un décès lié à au moins l'une des situations suivantes (selon l'étude HOPE (180) et les références de codage CIM10) :

- IDM : survenue jusqu'à 7 jours après le début de la symptomatologie initiale.
- AVC : survenue jusqu'à 7 jours après le début de la symptomatologie initiale.
- Insuffisance cardiaque congestive sans argument clinique ou post mortem pour un événement ischémique aigu.
- Arythmie cardiaque (bradyarythmie ou tachyarythmie).
- Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale
- Embolie pulmonaire.
- Survenue en période post-intervention cardiaque ou vasculaire :
 - o En post opératoire (dans les 30 jours) après chirurgie cardiaque ;
 - o En post interventionnel dans les 7 jours après cathétérisme cardiaque, ou angioplastie artérielle, ou toute autre méthode invasive coronaire ou artérielle.
- Cause non connue avec certitude et sans argument pour une cause non CV.

4) Suivi :

Les éléments concernant le suivi des patients dans le cadre de la cohorte SURDIAGENE ont été recueillis de façon prospective.

La survenue d'une amputation, d'une revascularisation artérielle des membres inférieurs, ou d'un décès de cause CV ont été déterminés à partir des dossiers hospitaliers des patients et à partir d'entretiens avec leurs médecins généralistes tous les deux ans.

Notre analyse prend en compte les données mises à jour au 31 Décembre 2015.

Les patients sortant de la zone hospitalière (district Poitou–Charentes) ont été censurés au moment de leur départ.

5) Analyse statistique :

Les variables quantitatives de distribution normale (gaussienne) ont été exprimées sous forme de moyenne (\pm déviation standard). Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du t test ou de l'ANOVA.

Les variables quantitatives de distribution non gaussienne (taux de TNFR1, ANGPTL2, ratio uACR) ont été exprimées sous forme de médiane (écart interquartile). En raison de la distribution non gaussienne, les concentrations de biomarqueurs ont été transformées de manière logarithmique. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test de Mann-Whitney U ou de Kruskal-Wallis.

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre de patients, associé au pourcentage correspondant. Les comparaisons de variables qualitatives ont été effectuées avec des tests de χ^2 de Pearson.

Nous avons utilisé le modèle de Cox pour l'analyse univariée de l'ensemble des variables cliniques et biologiques susceptibles d'influencer : le taux d'amputation, la mortalité CV et le taux de revascularisation artérielle des membres inférieurs au cours du suivi.

Les variables de la macro-angiopathie et de la micro-angiopathie pertinentes ont ensuite été incluses dans un modèle de Cox multivarié pour ces mêmes critères de jugement.

Les courbes de survie pour le taux d'amputation, la mortalité CV, le taux de revascularisation au cours du suivi ont été générées par une méthode de Kaplan Meier et ont été comparées grâce au test du log-rank.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview version 5.0 (SAS Inc, Cary, NC, États-Unis).

6) Approbation d'un comité d'éthique :

La conception de l'étude SURDIAGENE a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Université de Poitiers (CPP Ouest III). Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit.

RÉSULTATS

I) CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Entre 2001 et 2012, 1468 patients ont été suivis dans la cohorte SURDIAGENE.

La durée médiane du suivi était de 7ans.

417 patients n'ont pas bénéficié d'EDMI dans la période entourant leur inclusion. Ces patients ont été exclus de l'analyse. Parmi ces 417 patients, 95 n'avaient pas de renseignements sur les SF artériels dans leur dossier.

L'analyse des critères de jugement porte sur 1051 patients, comme indiqué dans la figure 7.

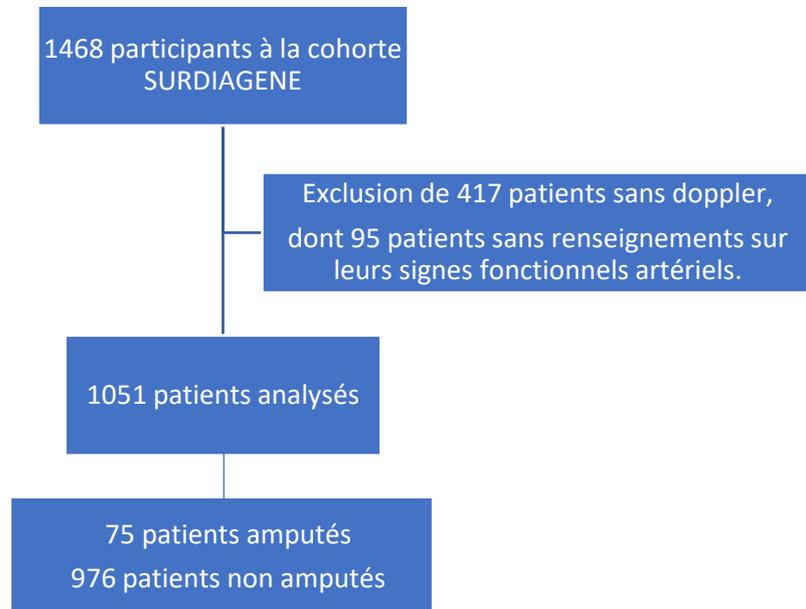


Figure 7 : flow chart

Les caractéristiques des patients ayant bénéficié ou non d'un EDMI au début de leur suivi dans la cohorte sont résumées dans le tableau 5.

Variables	Global (n=1468)	Doppler (n=1051)	Pas de doppler (n=417)	p
Homme, n (%)	848 (58)	616 (59)	232 (56)	0,29
Age (années)	65 ± 11	64 ± 10	68 ± 12	0,03
IMC (kg/m ²)	31 ± 6	31 ± 6	30 ± 6	0,013
Tabac actif*, n (%)	153 (10)	109 (10)	44 (10)	0,95
FC (bpm)	71 ± 6	71 ± 14	72 ± 14	0,26
PAS (mmHg)	132 ± 18	132 ± 17	134 ± 17	0,007
PAD (mmHg)	72 ± 11	72 ± 11	73 ± 10	0,19
Durée diabète (années)	14 ± 10	14 ± 9	14 ± 10	0,42
LDL (mmol/l)	1,06 ± 0,37	1,04 ± 0,37	1,09 ± 0,38	0,015
HbA1c (%)	7,8 ± 1,5	7,7 ± 1,5	7,8 ± 1,6	0,84
eGFR (ml/min/1.73m ²)	72,6 ± 25,1	73,6 ± 24	70,1 ± 27	0,018
uACR (mg/mmol)	3,1 (13)	3,1 (13)	3,1 (13)	0,58
Stade néphropathie** :	n=1317	n=950	n=367	0,04
Normo-Alb _u (<3), n (%)	556 (42)	392 (41)	164 (45)	
Micro-Alb _u (3-30), n (%)	445 (34)	340 (36)	105 (28)	
Macro-Alb _u (>30), n (%)	316 (24)	218 (23)	98 (27)	
Macro-angiopathie hors MI, n (%)	527 (36)	384 (37)	143 (34)	0,42
Athérome coronaire, n (%)	409 (28)	296 (28)	113 (27)	0,68
Athérome carotide, n (%)	208 (14)	159 (15)	49 (12)	0,09
Rétinopathie sévère***, n (%)	208 (14)	147 (14)	61 (15)	0,75
Œdème maculaire****, n (%)	159 (11)	111 (11)	48 (12)	0,55
SF artériel*****, n (%) :	n=1373	n=1051	n=322	<0,0001
Asymptomatique	1237 (90)	925 (88)	312 (97)	
Ischémie effort sympto.	69 (5)	63 (6)	6 (1,8)	
Douleurs décubitus	10 (0,7)	9 (0,8)	1 (0,3)	
Troubles trophiques	57 (4)	54 (5)	3 (0,9)	
ATCD AOMI, n (%)	135 (9)	116 (11)	98 (24)	0,0001
Traitement, n (%) :				
Béta bloquant	499 (34)	367 (35)	132 (32)	0,23
Aspirine	617 (42)	467 (44)	150 (36)	0,07
Statine	666 (45)	515 (49)	151 (36)	<0,0001
IEC	552 (38)	395 (38)	157 (38)	0,98
TNFR1α (ng/ml)	1862 (833)	1843 (815)	1903 (951)	0,25
ANGPTL2 (ng/ml)	15 (8)	16 (10)	16 (9)	0,026

Amputation MI	85 (5,8)	75 (7)	10 (2)	<0,0005
Revascularisation artérielle MI	105 (7)	91 (9)	14 (3)	0,0004
Mortalité cardio-vasculaire	305 (21)	195 (19)	110 (26)	0,0009

IMC : Indice de masse corporelle, FC (bpm) : fréquence cardiaque (battements par minute), PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique, LDL : low density lipoprotein, HbA1c : hémoglobine glyquée, eGFR : débit de filtration glomérulaire, uACR : rapport albumine sur créatinine urinaires, Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI. Albu : albuminurie, MI : membres inférieurs (=athérome coronarien ou carotidien), Rétinopathie sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif, SF : signes fonctionnels, ischémie d'effort symptomatique, ATCD : antécédents, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, TNFR1 α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiopoietin-like 2 protein

Analyse réalisée sur 1468 patients, à l'exclusion des variables suivantes :

* : exclusion de 19 patients indéterminés sur tabac

** : exclusion de 151 patients indéterminés sur néphropathie diabétique

*** : exclusion de 22 patients indéterminés sur rétinopathie

**** : exclusion de 63 patients indéterminés sur œdème maculaire

***** : exclusion de 95 patients non déterminés sur SF artériel (l'ensemble de ces 95 patients sont dans le groupe « pas de doppler »)

Tableau 5 : caractéristiques des patients ayant bénéficié ou non d'un doppler au début de leur suivi dans la cohorte SURDIAGENE.

1) Population globale :

Démographie :

Les 1468 patients diabétiques suivis dans la cohorte SURDIAGENE (tableau 5) sont principalement des hommes (58%), âgés de 65 ans en moyenne, avec un IMC à 31 (obésité modérée). 10% d'entre eux sont tabagiques actifs et ils sont diabétiques depuis 14 ans en moyenne.

Concernant les paramètres hémodynamiques on note en moyenne : une fréquence cardiaque de 71 battements par minute, une PAS de 132 mmHg, une PAD de 72 mmHg.

Biologie :

Les patients ont en moyenne : un LDL à 1,06 mmol/L, une HbA1C à 7,8%.

Les médianes des taux de TNFR1 et d'ANGPTL2 sont respectivement de 1862 et 15 ng/ml.

Micro-angiopathie :

Les patients ont en moyenne une clairance de 72ml/min/1,73m².

La médiane du ratio uACR est de 3,1.

34% des patients sont micro-albuminuriques, 24% sont macro-albuminuriques.

14% présentent une RD sévère, 11% un œdème maculaire

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

28% présentent un terrain coronarien, 14% un ATCD carotidien.

Signes fonctionnels artériels :

9% ont un ATCD d'AOMI.

90% des patients sont asymptomatiques sur le plan vasculaire au moment de leur entrée dans la cohorte.

5% sont en ischémie d'effort symptomatique et 5% sont en ischémie permanente chronique.

Concernant la survenue des évènements :

5,8% des patients de la cohorte seront amputés au cours du suivi.

7% bénéficieront d'une revascularisation artérielle des membres inférieurs.

21% décèderont de cause CV.

2) Différence entre les groupes de patients ayant bénéficié ou non d'un doppler :

Démographie :

Les patients ayant bénéficié d'un EDMI dans la période entourant leur inclusion dans la cohorte (EDMI+) sont significativement plus jeunes et ont un IMC plus élevé comparativement aux patients n'en ayant pas bénéficié (EDMI-).

Les EDMI+ ont une PAS plus basse que les EDMI-.

Biologie :

Les EDMI+ ont un taux de LDL plus bas.

La distribution du marqueur de l'inflammation ANGPTL2 est significativement différente entre les groupes.

Micro-angiopathie :

Les EDMI+ ont une meilleure clairance de la créatinine (73,6ml/min/1,73m² en moyenne vs 70,1 dans le groupe EDMI-, p=0,018).

Il existe une différence significative entre les groupes concernant le stade de néphropathie (p=0,04).

Il n'y a pas de différence entre les groupes concernant la RD ou l'œdème maculaire.

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

Absence de différence significative entre les groupes.

Signes fonctionnels artériels :

11% des EDMI+ présentent des ATCD d'AOMI vs 24 % des EDMI- (p=0,0001).

86% des patients présentant des ATCD d'AOMI ont bénéficié d'un EDMI.

Il existe une différence significative entre les groupes concernant les SF artériels présentés par les patients à leur entrée dans la cohorte (p< 0,0001) :

- Parmi les patients EDMI+ : 88% sont asymptomatiques, 6% sont en ischémie d'effort symptomatique, 5% présentent des troubles trophiques et 0,8% présentent des douleurs de décubitus.

- Parmi les patients EDMI- : 97% sont asymptomatiques, moins de 2% sont en ischémie d'effort symptomatique, moins de 1% présentent des troubles trophiques et 0,3% présentent des douleurs de décubitus.

Au total 72% des patients de la cohorte ont bénéficié d'un EDMI.

Parmi les patients symptomatiques : 93% ont bénéficié d'un doppler (91% des patients présentant une ischémie d'effort symptomatique, 90% des patients présentant des douleurs de décubitus et 95% des patients présentant des troubles trophiques).

75% des patients asymptomatiques ont bénéficié d'un doppler.

Traitements :

Concernant les traitements médicamenteux, la seule différence significative entre les groupes concerne la prescription de statines : 49% des EDMI+ vs 36% des EDMI- ($p < 0,0001$).

Concernant la survenue des évènements :

On constate une différence significative entre les groupes.

EDMI+ : 7% d'amputations, 9% de revascularisations, 19% de décès de cause CV.

EDMI- : 2% d'amputations, 3% de revascularisations, 26% de décès de cause CV.

II) CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : SURVENUE D'UNE AMPUTATION AU COURS DU SUIVI

1) Caractéristiques des patients amputés ou non au cours du suivi :

Parmi les 1051 patients EDMI+, 75 patients ont subi une amputation des membres inférieurs au cours de leur suivi (AMPUT+). Le Tableau 6 résume les caractéristiques de ces patients AMPUT+ et des patients non amputés (AMPUT-).

Variables	Global (n=1051)	Amputé (n=75)	Non amputé (n=976)	p
Homme, n (%)	616 (59)	63 (84)	553 (57)	0,001
Age (années)	64 ± 10	67 ± 9	64 ± 10	0,04
IMC (kg/m ²)	31 ± 6	31 ± 6	31 ± 6	0,77
Tabac*, n (%)	109 (10)	9 (12)	63 (10)	0,57
FC (bpm)	71 ± 14	72 ± 14	71 ± 13	0,38
PAS (mmHg)	132 ± 17	142 ± 18	130 ± 17	0,0001
PAD (mmHg)	72 ± 11	75 ± 10	71 ± 11	0,004
Durée diabète (années)	14 ± 9	17 ± 10	14 ± 9	0,03
LDL (mmol/l)	1,04 ± 0,37	1,11 ± 0,38	1,03 ± 0,37	0,1
HbA1c (%)	7,7 ± 1,5	7,6 ± 1,4	7,8 ± 1,5	0,27
eGFR (ml/min/1.73m ²)	73,6 ± 24	62,9 ± 27	74,4 ± 23	0,0001
uACR (mg/mmol)	3,1 (13)	24,3 (110)	2,9 (10)	0,0001
Néphropathie diabétiq. **, n (%)	363 (38)	44 (62)	319 (36)	0,0001
Macro-angiopathie hors MI	384 (36)	31 (41)	353 (36)	0,37
Athérome coronaire, n (%)	296 (28)	22 (29)	274 (28)	0,81
Athérome carotide, n (%)	159 (15)	15 (20)	144 (15)	0,22
Micro-angiopathie :				
Rétinopathie sévère***, n (%)	147 (14)	21 (28)	126 (13)	0,0002
Œdème maculaire****, n (%)	111 (11)	16 (21)	95 (10)	0,0008
SF artériel, n (%) :				0,0001
Asymptomatique	925 (88)	46 (61)	879 (90)	
Ischémie d'effort sympto.	63 (6)	7 (9)	56 (6)	
Ischémie permanente chro.	63 (6)	22 (29)	41 (4)	
ATCD AOMI, n (%)	116 (11)	30 (40)	86 (9)	0,0001
Niveau des lésions au doppler :				0,0001
Aucun	816 (77)	34 (45)	782 (80)	
Aorto-iliaque	40 (4)	11 (15)	29 (3)	
Trépied fémoral	52 (5)	6 (8)	46 (5)	
Fémoro-poplité	143 (14)	24 (32)	119 (12)	
Nombre d'étages artériels atteints :				0,0001
0	816 (78)	34 (45)	782 (80)	
1	152 (14)	24 (32)	128 (13)	
≥2	83 (8)	17 (23)	66 (7)	

Traitement, n (%) :				
Béta bloquant	367 (35)	29 (39)	338 (35)	0,48
Aspirine	467 (44)	43 (57)	424 (43)	0,02
Statine	515 (49)	40 (53)	475 (49)	0,43
IEC	395 (38)	35 (47)	360 (37)	0,09
TNFR1α (ng/ml)	1843 (815)	2378 (1432)	1822 (774)	0,0001
ANGPTL2 (ng/ml)	16 (10)	20 (12)	15 (9)	0,0001

IMC : Indice de masse corporelle, FC (bpm) : fréquence cardiaque (battements par minute), PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique, LDL : low density lipoprotein, HbA1c : hémoglobine glyquée, eGFR : débit de filtration glomérulaire, uACR : rapport albumine sur créatinine urinaires, Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI. Albu : albuminurie, Macro-angiopathie hors MI : macro-angiopathie hors membres inférieurs (=athérome coronarien ou carotidien), Rétinopathie sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif SF : signes fonctionnels, ischémie d'effort symptomatique, ischémie permanente chronique, ATCD : antécédents, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, TNFR1 α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein

Analyse réalisée sur 1051 patients, à l'exclusion des variables suivantes :

- * : exclusion de 16 patients indéterminés sur tabac
- ** : exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie
- *** : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie
- **** : exclusion de 42 patients indéterminés sur œdème maculaire

Tableau 6 : caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un doppler et ayant subi ou non une amputation au cours du suivi.

Démographie :

Les AMPUT+ sont majoritairement de sexe masculin (84% vs 57%, p=0,001), sont plus âgés (67 ans en moyenne vs 64 ans, p=0,04) et souffrent de diabète depuis plus longtemps (17 ans vs 14 ans, p=0,03) que les patients du groupe AMPUT-.

Les AMPUT+ ont une tension artérielle plus élevée, avec en moyenne une PAS de 142mmHg et une PAD de 75mmHg vs 130/71mmHg pour les AMPUT-.

Biologie :

Les AMPUT+ ont des taux de marqueurs de l'inflammation TNFR1 α et ANGPTL2 significativement supérieurs aux patients AMPUT-.

Micro-angiopathie :

Les AMPUT+ ont une moins bonne fonction rénale :

La clairance de la créatinine est de 62,9ml/min/1,73m² en moyenne dans ce groupe vs 74,4 dans le groupe AMPUT- (p=0,0001).

La médiane du ratio uACR est de 24,3 mg/mmol dans le groupe AMPUT+ vs 2,9 dans le groupe AMPUT- (p=0,0001).

Les AMPUT+ ont plus de néphropathie diabétique (p=0,0001).

Les AMPUT+ ont significativement plus de RD sévère (p=0,0002) et plus d'œdème maculaire (p=0,0008) que les AMPUT-.

Environ 12% des patients présentant une néphropathie diabétique et 14% des patients présentant un œdème maculaire ou une RD sévère seront amputés au cours du suivi dans notre cohorte.

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

Absence de différence significative entre les groupes.

Signes fonctionnels artériels :

Il existe un ATCD d'AOMI chez 40% des patients du groupe AMPUT+ vs 9% des patients du groupe AMPUT- ($p=0,0001$).

Il existe une différence significative entre les groupes concernant les SF artériels présents à l'inclusion des patients dans la cohorte ($p<0,0001$).

Les AMPUT+ sont symptomatiques dans environ 40% des cas (9% d'ischémies d'effort symptomatiques et 29% d'ischémies permanentes chroniques) vs 10% dans le groupe AMPUT- (6% d'ischémies d'effort symptomatiques et 4% d'ischémies permanentes chroniques).

Lésions doppler :

Il existe une différence significative entre les deux groupes concernant le niveau artériel des lésions ($p=0,0001$).

Les patients AMPUT+ présentent des lésions artérielles dans 55% des cas, vs 20% des cas chez les patients AMPUT-.

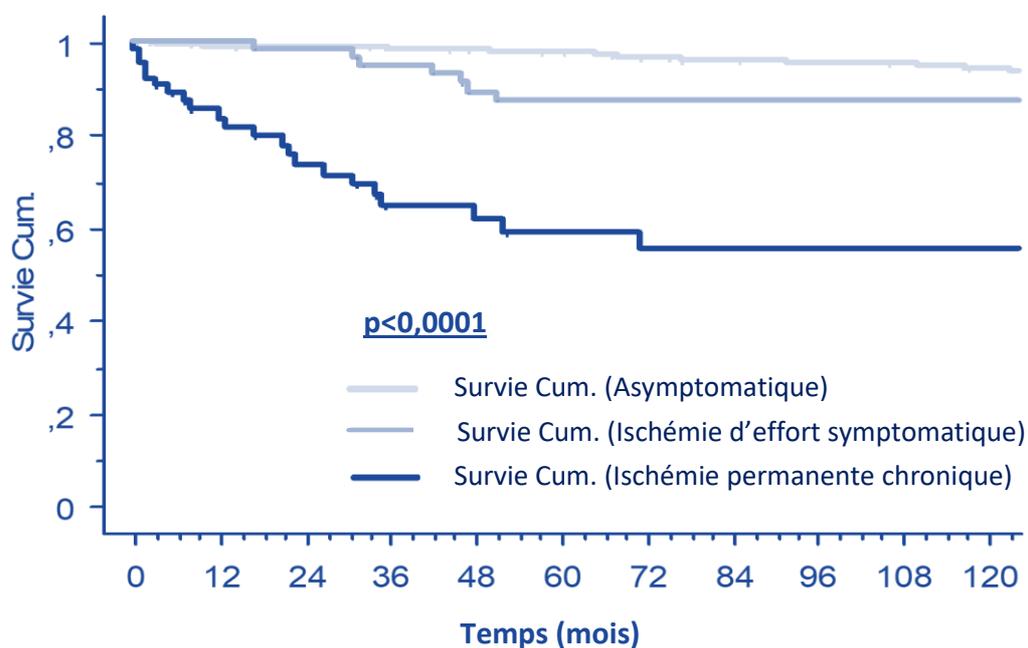
On note que parmi les 235 patients présentant des lésions significatives au début de leur suivi, 17,4% seront amputés au cours du suivi. Parmi les patients ne présentant aucune lésion artérielle, 4% subiront une amputation.

Il existe également une différence significative concernant le nombre d'étages atteints ($p=0,0001$). Dans le groupe AMPUT+ : 32% des patients ont 1 étage atteint au doppler, 23% ont deux étages atteints ou plus. Dans le groupe AMPUT- : 13% des patients ont 1 étage atteint au doppler, 7% ont deux étages atteints ou plus.

Traitements :

Concernant les traitements médicamenteux, la seule différence significative entre les groupes concerne l'aspirine. Ce traitement est prescrit chez 57% des patients AMPUT+ vs 43% des patients AMPUT- ($p=0,02$).

2) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Asymptomatique	925	889	868	833	774	671	575	476	430	377	316
Ischémie d'effort	63	59	58	53	46	40	32	25	19	16	14
IPC	63	45	33	28	23	19	17	11	10	9	7
Total	1051	993	959	914	843	730	624	512	459	402	337

Figure 8 : Courbe de survie de Kaplan Meier : comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients asymptomatiques, en ischémie d'effort symptomatique ou en ischémie permanente chronique (IPC), selon les critères HAS.

Les patients sont répartis en 3 groupes en fonction de leurs SF artériels selon la classification HAS (39) : asymptomatique, ischémie d'effort symptomatique, ischémie permanente chronique.

Sur cette courbe de survie de Kaplan Meier (figure 8), on note une différence significative entre les 3 groupes de patients ($p < 0,0001$).

Le fait de présenter des SF artériels (ischémie d'effort symptomatique ou ischémie permanente chronique) influence significativement le recours à une amputation au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion.

L'analyse des données a été réalisée sur 1051 patients avec un recul maximum de 10 ans. Environ la moitié de l'effectif de départ était analysable à 7 ans.

3) Test de χ^2 pour les patients présentant des SF artériels :

Parmi les patients symptomatiques, les patients en ischémie permanente chronique semblent avoir un taux d'amputation plus élevé, selon la courbe de Kaplan Meier (figure 8).

Cela a été analysé par un test de χ^2 (tableau 7) testant le lien entre la survenue d'une amputation et les SF artériels présentés par les patients.

Signes fonctionnels artériels		Amputé	Non Amputé
Ischémie d'effort, n (%)	63 (50%)	7 (24%)	56 (58%)
IPC, n (%)	63 (50%)	22 (76%)	41 (42%)
Total, n (%)	126	29	97

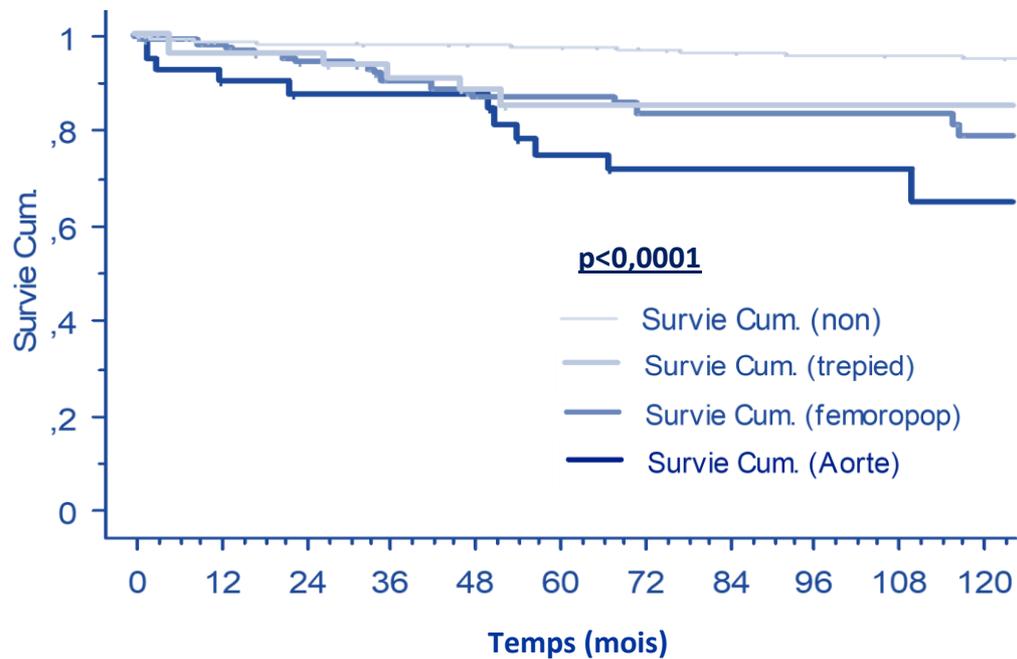
Tableau 7 : Relation entre la survenue d'une amputation au cours du suivi et la symptomatologie artérielle (IPC : Ischémie Permanente Chronique), test Chi-2 p<0,001.

Nous avons analysé les 126 patients présentant des SF artériels lors de leur entrée dans la cohorte. 23% de ces patients ont subi une amputation au cours du suivi.

Parmi les 29 patients amputés au cours du suivi et qui présentaient des SF artériels au moment de leur entrée dans la cohorte : 76% présentaient une ischémie permanente chronique et 24% présentaient une ischémie d'effort symptomatique.

Ce test de χ^2 (tableau 7) confirme que, parmi les SF artériels, l'ischémie permanente chronique est le facteur de risque principal d'amputation au cours du suivi des patients diabétiques de type 2 symptomatiques de notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion (p<0,001).

4) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pas de lésion	816	783	767	737	688	599	518	412	383	336	286
Trépied fémoral	52	42	38	34	29	23	18	17	14	11	10
Fémoro-poplitée	143	134	123	113	98	85	69	66	47	42	32
Aorto-iliaque	40	34	31	30	28	23	19	17	15	13	9
Total	1051	993	959	914	843	730	624	512	459	402	337

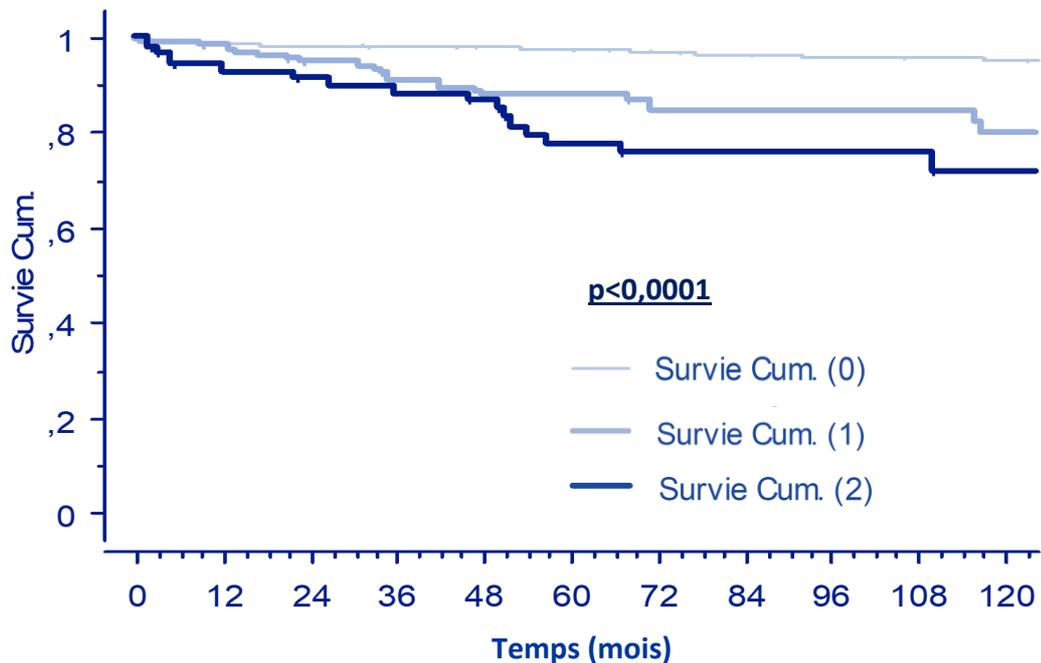
Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan Meier : comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients présentant des lésions artérielles aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplitée, ou indemnes de lésions.

Les patients sont répartis en 4 groupes en fonction du niveau des lésions les plus proximales retrouvées à l'EDMI.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 9) indique que la présence d'une lésion artérielle significative au doppler (quel que soit l'étage atteint) influence significativement le recours à une amputation au cours du temps comparativement à l'absence de lésion chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Les patients porteurs d'une lésion artérielle de localisation proximale aorto-iliaque semblent avoir le taux le plus élevé d'amputation au cours du temps.

5) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps selon le nombre d'étages artériels atteints :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
0	816	783	767	737	688	599	518	421	383	336	286
1	152	143	132	121	105	91	73	61	51	45	34
≥2	83	67	60	56	50	40	33	30	25	21	17
Total	1051	993	959	914	843	730	624	512	459	402	337

0 : aucune lésion artérielle au doppler, 1 : un niveau atteint parmi aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplité, ≥2 : deux niveaux atteints ou plus

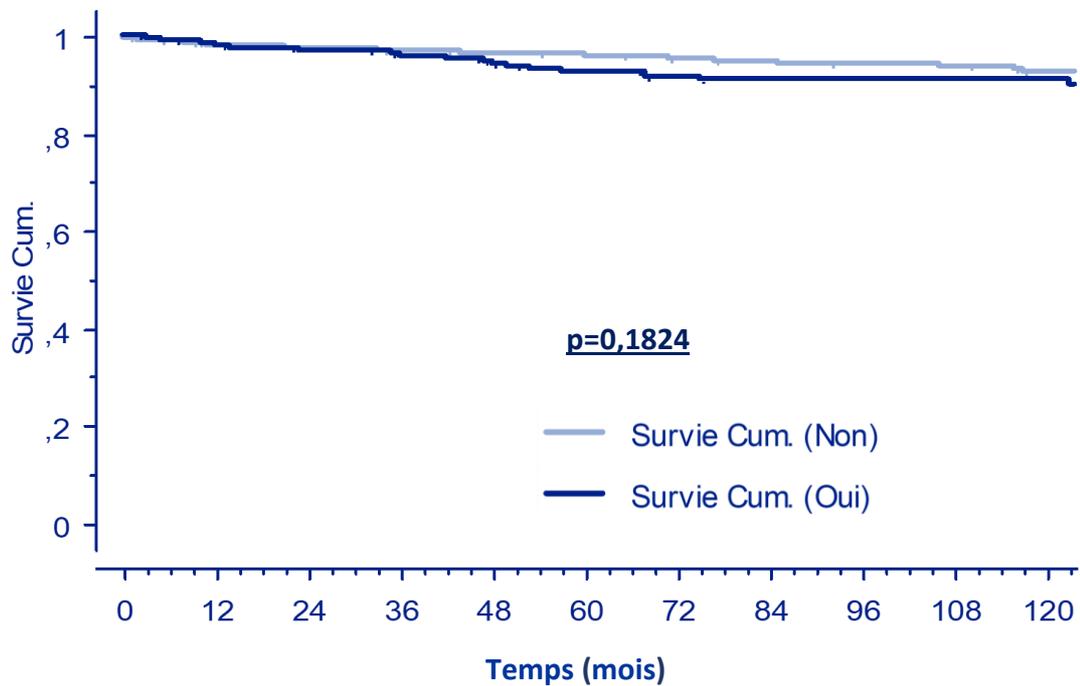
**Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan Meier :
Comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients
présentant une atteinte artérielle de 0, 1 ou plusieurs étages.**

Les patients sont répartis en 3 groupes en fonction du nombre d'étages présentant des lésions significatives à l'EDMI :

- 0 : aucune lésion artérielle au doppler
- 1 : un niveau atteint parmi aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplité
- ≥2 : deux ou trois niveaux atteints

L'analyse de Kaplan Meier (figure 10) indique que l'atteinte artérielle d'un ou plusieurs niveau(x) quel(s) qu'il(s) soit(ent) influence significativement le recours à une amputation au cours du temps comparativement à l'absence de lésion, chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

6) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Non	667	642	630	602	562	496	426	348	326	289	240
Oui	384	351	329	312	281	234	198	164	133	113	97
Total	1051	993	959	914	843	730	624	512	459	402	337

Non = Patients ne présentant pas de macro-angiopathie hors membres inférieurs

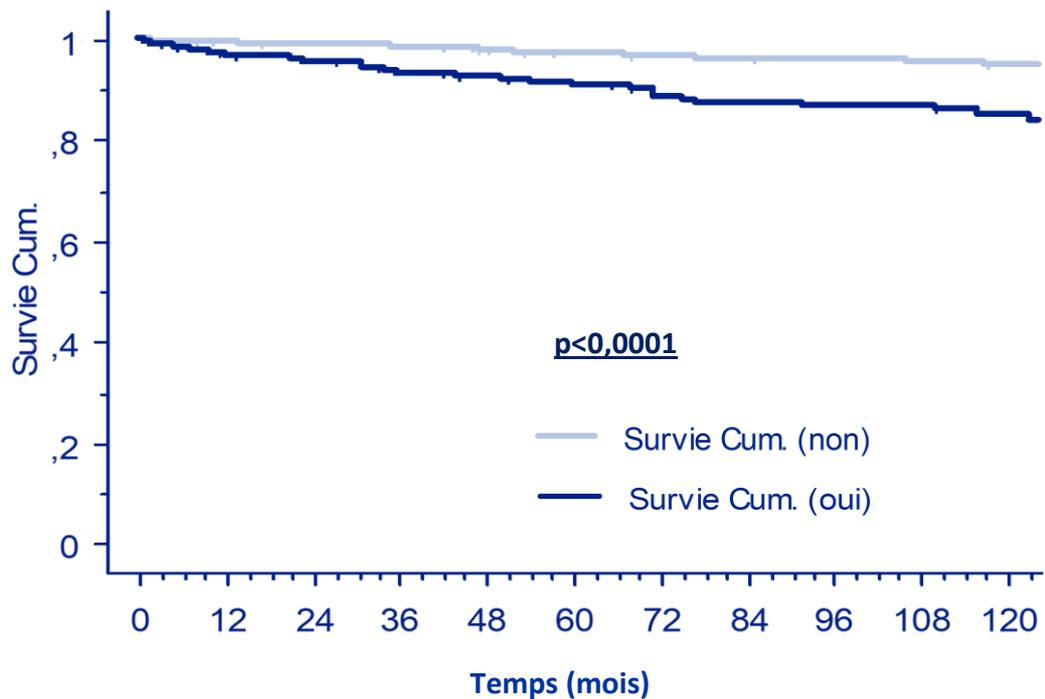
Oui = Patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien)

Figure 11 : Courbe de survie de Kaplan Meier : Comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients présentant ou non une macro-angiopathie hors membres inférieurs.

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de la présence ou non d'une macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien).

L'analyse de Kaplan Meier (figure 11) indique que la présence d'une macro-angiopathie dans d'autres territoires artériels que les membres inférieurs n'influence pas de façon significative le recours à une amputation au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p=0,182$).

7) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une néphropathie diabétique :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Non	584	569	555	537	495	438	368	317	270	242	205
Oui	363	325	306	282	257	207	174	148	125	108	87
Total*	947	894	861	819	752	645	542	465	395	350	292

Non = Patients non atteints de néphropathie diabétique

Oui = Patients atteints de néphropathie diabétique (définie par un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI).

*exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie

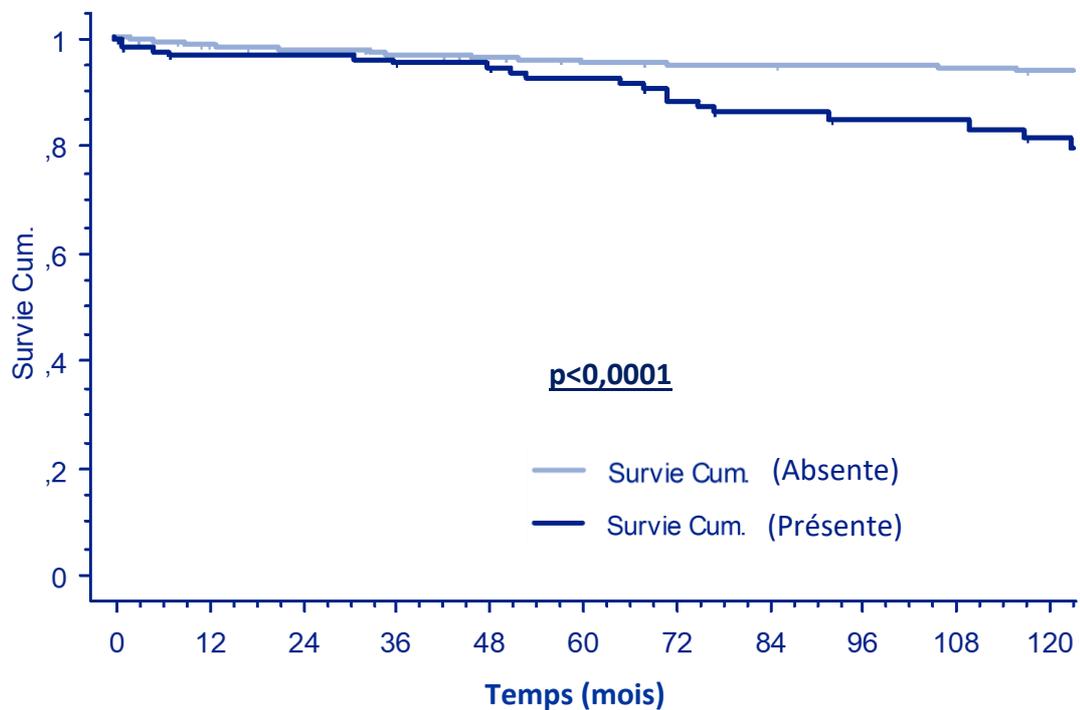
**Figure 12 : Courbe de survie de Kaplan Meier :
Comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients
présentant ou non une néphropathie diabétique.**

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de l'atteinte rénale.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 12) indique que la présence d'une néphropathie diabétique (définie par un uACR >30mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI) influence significativement le recours à une amputation au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

L'analyse des données est réalisée sur 947 patients ayant bénéficié d'un EDMI. 104 patients sont exclus de l'analyse en raison de l'absence de données disponibles concernant la néphropathie diabétique.

8) Courbe de Kaplan Meier : Taux d'amputation en fonction du temps chez les patients présentant une rétinopathie diabétique :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Absente	888	847	821	786	724	627	544	399	377	347	289
Présente	147	134	126	118	112	99	77	68	58	54	45
Total*	1035	981	947	904	836	726	621	467	435	401	334

Absente = Patients non atteints de rétinopathie diabétique sévère

Présente = Patients atteints de rétinopathie diabétique sévère (au stade pré-prolifératif ou prolifératif)

* : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie

Figure 13 : Courbe de survie de Kaplan Meier : Comparaison des taux d'amputation en fonction du temps entre les groupes de patients présentant ou non une rétinopathie diabétique sévère.

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de l'atteinte ophtalmique.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 13) indique que la présence d'une RD sévère (pré-proliférative ou proliférative) influence significativement le recours à une amputation au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

L'analyse des données est réalisée sur 1035 patients ayant bénéficié d'un EDMI. 16 patients sont exclus de l'analyse en raison de l'absence de données disponibles concernant la rétinopathie.

9) Analyse complémentaire :

Nous avons mis en évidence que la présence de SF artériels (figure 8, $p < 0,0001$) et la présence d'au moins une lésion artérielle significative au doppler quelle que soit sa localisation (figure 9 et 10, $p < 0,0001$), sont des facteurs influençant la survenue d'une amputation au cours du suivi des patients diabétiques de type 2 de notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion.

Parmi les SF artériels, l'ischémie permanente chronique est le facteur de risque principal d'amputation au cours du suivi des patients diabétiques de type 2 symptomatiques de notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion (tableau 7, $p < 0,001$).

Pour une analyse plus approfondie nous avons effectué des tests de χ^2 (tableaux 8, 9, 10 et 11) afin de déterminer le lien entre le niveau des lésions artérielles retrouvées au doppler, le nombre d'étages atteints, la présence de SF artériels et leur gravité.

a) Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et les SF artériels :

Variables	Global (n=1051)	SympT (n=126)	AsympT (n=925)
Aucune lésion, n (%)	816 (78)	25 (20)	791 (85)
Fémoro-poplitée, n (%)	143 (14)	50 (40)	93 (10)
Trépied, n (%)	52 (5)	24 (19)	28 (3)
Aorto-iliaque, n (%)	40 (4)	27 (21)	13 (1)

SympT : Patients présentant des signes fonctionnels artériels (ischémie d'effort symptomatique ou ischémie permanente chronique)

AsympT : Patients asymptomatiques

Tableau 8 : Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la présence de signes fonctionnels artériels, test Chi-2 <0,0001.

Nous avons analysé les 1051 patients EDMI+.

Parmi les patients symptomatiques, 80% présentent des lésions significatives au doppler réparties de la façon suivante : 21% en aorto-iliaque, 19% au trépied fémoral et 40% en fémoro-poplitée.

On note que 14% des patients asymptomatiques présentent des lésions artérielles significatives au doppler.

Le test de χ^2 (tableau 8) retrouve une association significative entre la présence de lésions artérielles à l'EDMI et la présence de signes fonctionnels artériels présentés par les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

Lorsqu'on analyse la symptomatologie présentée par les patients en fonction de l'étage atteint on constate que les lésions fémoro-poplitées, du trépied fémoral et aorto-iliaques sont responsables de symptômes dans respectivement 35%, 46% et 67% des cas.

b) Relation entre le nombre d'étages atteints au doppler et les SF artériels :

Variabes	Global (n=1051)	sympT (n=126)	asympT (n=925)
0	816 (78)	25 (20)	791 (85)
1	152 (14)	54 (43)	98 (10)
≥2	83 (8)	47 (37)	36 (4)

0 : aucune lésion artérielle au doppler ; 1 : un niveau atteint parmi aorto-iliaque, trépiéd fémoral, fémoro-poplité ; ≥2 : deux niveaux atteints ou plus

SympT : patients présentant des signes fonctionnels artériels (ischémie d'effort symptomatique ou ischémie permanente chronique)

AsympT : Patients asymptomatiques

Tableau 9 : Relation entre le nombre d'étages atteints de lésions artérielles au doppler et la présence de signes fonctionnels artériels, test Chi-2 <0,0001.

Parmi les patients symptomatiques 43% présentent une lésion et 37% présentent au moins deux lésions, versus 10 et 4 % dans le groupe asymptomatique.

Le test de χ^2 (tableau 9) retrouve une association significative entre le nombre d'étages atteints à l'EDMI et la présence de signes fonctionnels artériels présentés par les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p < 0,0001$).

On note que parmi les patients présentant un seul niveau d'atteinte artérielle significative au doppler : 35,5% sont symptomatiques et 64,5% sont asymptomatiques.

Chez les patients présentant au moins deux niveaux d'atteintes artérielles significatives au doppler : 57% sont symptomatiques et 43% sont asymptomatiques.

c) Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels :

Pour une analyse plus fine nous avons effectué un test de χ^2 testant le lien entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la gravité de la symptomatologie (tableau 10).

Parmi les 126 patients présentant des SF artériels (ischémie d'effort symptomatique ou ischémie permanente chronique) nous avons sélectionné les 101 patients présentant des lésions au doppler (exclusion de 25 patients sans lésion).

Variables	Global (n=101)	Isch d'effort (n=49)	IPC (n=52)
Fémoro-poplitée	50 (49)	21 (43)	29 (56)
Trépied	24 (24)	11 (22)	13 (25)
Aorto-iliaque	27 (26)	17 (35)	10 (19)

Isch.d'effort : ischémie d'effort symptomatique, IPC : ischémie permanente chronique

Tableau 10 : Relation entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la gravité des signes fonctionnels artériels, test Chi-2=0,204.

- Les 49 patients en ischémie d'effort symptomatique présentent des lésions :
 - o Aorto-iliaques dans 35% des cas
 - o Trépied fémoral dans 22% des cas
 - o Fémoro-poplitées dans 43% des cas
- Les 52 patients en ischémie permanente chronique présentent des lésions :
 - o Aorto-iliaques dans 19% des cas
 - o Trépied fémoral dans 25% des cas
 - o Fémoro-poplitées dans 56% des cas

On note que parmi les patients symptomatiques, les patients porteurs de lésions aorto-iliaques (27 patients) sont en ischémie d'effort symptomatique dans 63% des cas et en ischémie permanente chronique dans 37% des cas.

Les patients symptomatiques porteurs de lésion du trépied fémoral (24 patients) sont en ischémie d'effort symptomatique dans 46% des cas et en ischémie permanente chronique dans 54% des cas.

Les patients symptomatiques porteurs de lésions fémoro-poplitées (50 patients) sont en ischémie d'effort symptomatique dans 42% des cas et en ischémie permanente chronique dans 58% des cas.

Bien qu'il semble exister une tendance à l'association entre l'ischémie d'effort symptomatique et la présence de lésions artérielles proximales aorto-iliaques, et entre l'ischémie permanente chronique et la présence de lésions fémoro-poplitées, on ne retrouve pas d'association significative entre la localisation des lésions artérielles au doppler et la gravité des symptômes présentés par les 101 patients diabétiques de type 2 symptomatiques suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p=0,204$).

Pour sensibiliser l'analyse nous avons effectué de nouveaux tests de χ^2 en séparant la localisation des lésions artérielles significatives au doppler en deux groupes.

- Dans un premier temps nous avons isolé les lésions aorto-iliaques et nous les avons comparées aux lésions sous-jacentes (tableau 11).
- Dans un second temps nous avons isolé les lésions fémoro-poplitées et nous les avons comparées aux lésions sus-jacentes (tableau 12).

d) Relation entre la localisation aorto-iliaque vs localisation sous-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels :

Variables	Global (n=101)	Isch. d'effort (n=49)	IPC (n=52)
Fémoro-poplitée + Trépied fémoral	74 (73)	32 (65)	42 (81)
Aorto-iliaque	27 (27)	17 (35)	10 (19)

Isch.d'effort : ischémie d'effort symptomatique, IPC : ischémie permanente chronique

Tableau 11 : Relation entre la localisation aorto-iliaque vs sous-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des signes fonctionnels artériels, test Chi-2=0,079.

Il n'y a pas de lien significatif entre la localisation des lésions artérielles (aorto-iliaques vs sous-jacentes) et la gravité des SF artériels présentés par les patients diabétiques de type 2 symptomatiques suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p=0,079$).

e) Relation entre la localisation fémoro-poplitée vs localisation sus-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des SF artériels :

Variables	Global (n=101)	Isch.d'effort (n=49)	IPC (n=52)
Fémoro-poplitée	50 (50)	21 (43)	29 (56)
Aorto-iliaque + trépied fémoral	51 (50)	28 (57)	23 (44)

Isch. d'effort : ischémie d'effort symptomatique, IPC : ischémie permanente chronique

Tableau 12 : Relation entre la localisation fémoro-poplitée vs sus-jacente des lésions artérielles au doppler et la gravité des signes fonctionnels artériels, test Chi-2=0,194.

Il n'y a pas de lien significatif entre la localisation des lésions artérielles (fémoro-poplitées vs sus-jacentes) et la gravité des SF artériels présentés par les patients diabétiques de type 2 symptomatiques suivis dans notre cohorte et ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p=0,194$).

f) Relation entre le nombre d'étages atteints au doppler et la gravité des SF artériels :

Nous avons retrouvé une association significative entre le nombre d'étages atteints à l'EDMI et la présence de SF artériels (tableau 9).

Nous avons effectué un test de χ^2 afin de tester le lien entre le nombre d'étages atteints à l'EDMI et la gravité des SF artériels (tableau 13).

Variables	Global (n=101)	Isch. d'effort (n=49)	IPC (n=52)
1	54 (53)	24 (49)	30 (58)
≥2	47 (47)	25 (51)	22 (42)

Isch. d'effort : ischémie d'effort symptomatique, IPC : ischémie permanente chronique

Tableau 13 : Relation entre le nombre d'étages atteints de lésions artérielles au doppler et la gravité des signes fonctionnels artériels, test Chi-2=0,380.

Nous ne mettons pas en évidence d'association significative entre le nombre d'étages atteints de lésions artérielles significatives au doppler et la gravité des SF artériels présentés par les patients diabétiques de type 2 symptomatiques suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion ($p=0,380$).

10) Facteurs de risque d'amputation au cours du suivi après analyse univariée :

Variables	HR (95% IC)	Valeur P
Homme	3,94 (2,12-7,31)	<0,0001
Age	1,03 (1,01-1,06)	0,003
Durée de diabète (années)	1,03 (1,00-1,05)	0,012
IMC (kg/m ²)	0,99 (0,96-1,03)	0,815
Tabac actif à l'inclusion*	1,05 (0,50-2,20)	0,890
FC (bpm)	1,00 (0,99-1,02)	0,330
PAS mmHg (moy ± DS)	1,03 (1,02-1,04)	<0,0001
PAD mmHg (moy ± DS)	1,02 (1,00-1,04)	0,009
LDL (mmol/)	1,45 (0,77-2,69)	0,244
HbA1c (%)	0,89 (0,75-1,05)	0,183
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0,97 (0,97-0,99)	<0,0001
uACR (pour log mg/mmol)	2,46 (1,92-3,15)	<0,0001
Néphropathie diabétique**	3,30 (2,03-5,37)	<0,0001
ATCD macro-angiopathie hors MI	1,37 (0,86-2,18)	0,184
Athérome coronaire (vs. non)	1,22 (0,75-2,02)	0,421
Athérome carotide (vs. non)	1,55 (0,86-2,78)	0,138
SF artériels (ref= asymptomatique) :		<0,0001
Ischémie d'effort symptomatique	2,62 (1,18-5,81)	
Ischémie permanente chronique	13,25 (7,90-22,21)	
Niveau des lésions au doppler (ref= aucune) :		<0,0001
Aorto-iliaque	8,09 (4,09-15,99)	
Trépied fémoral	3,92 (1,64-9,38)	
Fémoro-poplitée	4,52 (2,66-7,68)	
Nbre d'étages artériels atteints (ref= aucun) :		<0,0001
1	4,26 (2,51-7,24)	
≥2	6,61 (3,68-11,85)	
Rétinopathie sévère (vs. non) ***	2,65 (1,59-4,42)	0,0002
Œdème maculaire (vs. non) ****	2,57 (1,46-4,50)	0,001
ATCD AOMI (vs. non)	7,89 (4,91-12,69)	<0,0001
Traitement par :		
Béta bloquant	1,17 (0,73-1,88)	0,503
Aspirine	1,95 (1,23-3,10)	0,004
Statine	1,31 (0,83-2,07)	0,246
IEC	1,59 (1,01-2,52)	0,044
TNFR1a (par log ng/ml)	9,48 (5,07-1,77)	<0,0001
ANGPTL2 (par log pg/ml)	13,85 (5,64-34,0)	<0,0001

HR Hazard Ratio, IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de masse corporelle, FC (bpm) : fréquence cardiaque (battements par minute),

PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique, LDL : low density lipoprotein, HbA1c : hémoglobine glyquée, eGFR : débit de filtration glomérulaire, uACR : rapport albumine sur créatinine urinaires,

Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI.

MI : membres inférieurs, SF artériels : signes fonctionnels artériels, Rétinopathie sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif, ATCD : antécédents, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs,

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, TNFR1α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein

Analyse réalisée sur 1051 patients, à l'exclusion des variables suivantes :

* : exclusion de 16 patients indéterminés sur tabac

** : exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie

*** : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie

**** : exclusion de 42 patients indéterminés sur œdème maculaire

Tableau 14 : Facteurs de risque d'amputation au cours du suivi chez 1050 patients diabétiques de type 2. Modèle de cox univarié.

Les résultats de l'analyse de cox univariée des facteurs de risque d'amputation de 1051 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont résumés dans le tableau 14. Les facteurs de risque identifiés sont :

Démographie :

L'âge ($p=0,003$).

La durée du diabète ($p=0,012$).

Le sexe masculin : les hommes ont 4 fois plus de risque d'amputation que les femmes ($p<0,0001$).

La PAS ($p<0,0001$) et la PAD ($p=0,009$).

Biologie :

Les taux de marqueurs de l'inflammation TNFR1 α ($p<0,0001$) et ANGPTL2 ($p<0,0001$).

Micro-angiopathie :

La clairance de la créatinine ($p<0,0001$) : pour chaque point de clairance supplémentaire (en ml/min/1,73m²) le risque d'amputation diminue.

Le ratio uACR : plus il est élevé, plus il y a un risque d'amputation ($p<0,0001$).

La néphropathie diabétique : 3,3 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints ($p<0,0001$).

La RD sévère : 2,6 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints de RD proliférante ou pré-proliférante ($p=0,0002$).

L'œdème maculaire : 2,6 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints ($p=0,001$).

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

La présence d'athérome carotidien ou coronarien n'est pas identifiée comme facteur de risque.

Signes fonctionnels artériels :

Les ATCD d'AOMI : 8 fois plus de risque d'amputation chez les patients présentant des ATCD d'AOMI ($p<0,0001$).

L'ischémie d'effort symptomatique : 2,6 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints ($p<0,0001$) versus les patients asymptomatiques.

L'ischémie permanente chronique : 13,2 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints ($p<0,0001$) versus les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence de lésion ($p < 0,0001$) :

- Aorto-iliaque : 8 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.
- Trépied fémoral : 4 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.
- Fémoro-poplitée : 4,5 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.

Le nombre d'étages atteints ($p < 0,0001$) :

- 1 étage atteint : 4,3 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.
- 2 étages atteints ou plus : 6,6 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.

Traitements :

L'aspirine et les IEC :

- Les patients traités par aspirine ont 2 fois plus de risque d'amputation que les patients non traités ($p = 0,004$).
- Les patients traités par IEC ont 1,6 fois plus de risque d'amputation que les patients non traités ($p = 0,044$).

11) Facteurs de risque d'amputation au cours du suivi après analyses multivariées :

Les résultats de l'analyse de cox multivariée des facteurs de risque d'amputation au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre et ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion sont résumés dans le tableau 15.

L'analyse est réalisée sur 934 patients en raison de l'exclusion des patients pour lesquels les données sur la néphropathie ou la rétinopathie diabétique étaient manquantes.

Variables	Modèle 1		Modèle 2	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Genre (Homme vs Femme)	7,09 (3,30-15,23)	<0,0001	6,51 (3,03-13,96)	<0,0001
PAS (mmHg)	1,02 (1,00-1,03)	0,0006	1,02 (1,01-1,03)	0,001
Durée du diabète (années)	0,98 (0,96-1,01)	0,321	0,98 (0,96-1,01)	0,285
Néphropathie dia (oui vs. non)	1,67 (0,91-3,08)	0,099	1,58 (0,86-2,91)	0,142
RD sévère (oui vs. non)	1,35 (0,78,-2,34)	0,273	1,31 (0,76-2,26)	0,332
ATCD macro-angiopathie hors MI	0,91 (0,54-1,54)	0,731	0,98 (0,58-1,65)	0,951
SF artériels (ref=asympto)		<0,0001		<0,0001
Ischémie d'effort symptom.	0,73 (0,26-2,03)		0,74 (0,26-2,05)	
Ischémie perm. chro.	5,78 (2,87-11,64)		5,69 (2,85-11,35)	
Niveau lésion (ref= aucune) :		<0,0001		-
Aorto-iliaque	3,88 (1,65-9,11)			
Trépied fémoral	1,16 (0,39-3,41)			
Fémoro-poplité	3,72 (1,93-7,17)			
Nombre d'étages atteints (ref: aucun)		-		0,0007
1			3,58 (1,85-6,95)	
≥2			2,42 (1,11-5,31)	
TNFR1 (par log ng/ml)	2,40 (0,01-4,96)	0,185	1,56 (0,01-13,76)	0,093
ANGPL2 (par log pg/ml)	1,47 (0,33-6,51)	0,606	1,15 (0,27-4,93)	0,847

PAS : pression artérielle systolique,

Néphropathie dia : Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI,

RD sévère : Rétinopathie diabétique sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif,

ATCD macro-angiopathie hors MI : antécédents de macro-angiopathie hors membres inférieurs (localisation coronarienne ou carotidienne),

SF : signes fonctionnels : ischémie d'effort symptomatique, ischémie permanente chronique,

TNFR1 α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein

Tableau 15 : Facteurs de risque d'amputation au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2. Modèle de cox multivarié.

Nous avons analysé les variables pertinentes (incluant des variables démographiques, des variables de la micro-angiopathie, des variables de la macro-angiopathie et des marqueurs biologiques).

a) Modèle 1 :

Dans le modèle 1 nous avons analysé :

Les variables démographiques : le genre, la PAS, la durée de diabète.

Les variables de la micro-angiopathie : la néphropathie diabétique et la RD sévère.

Les variables de macro-angiopathie : l'atteinte cardiaque et/ou carotidienne, les SF artériels, la localisation anatomique de l'atteinte artérielle au doppler.

Les marqueurs biologiques : TNFR1 et ANGPT2.

Les facteurs de risque d'amputation au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 1 sont :

Démographie :

Le sexe masculin : les hommes ont 7 fois plus de risque d'amputation que les femmes ($p < 0,0001$).

La PAS : Pour chaque point tensionnel supplémentaire le risque d'amputation est multiplié par 1,02 (IC 95% 1,00-1,03 ; $p = 0,0006$).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels ($p < 0,0001$), notamment l'ischémie permanente chronique avec environ 6 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints versus les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence de lésions ($p < 0,0001$), notamment aorto-iliaques et fémoro-poplitées avec environ 4 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.

b) Modèle 2 :

Les variables du modèle 2 sont identiques au modèle 1 en substituant la localisation anatomique de l'atteinte artérielle au doppler par le nombre d'étages artériels atteints.

Les facteurs de risque d'amputation au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 2 sont :

Démographie :

Le sexe masculin : les hommes ont 6,5 fois plus de risque d'amputation que les femmes ($p < 0,0001$).

La PAS : Pour chaque point tensionnel supplémentaire, le risque d'amputation est multiplié par 1,02 (IC 95% 1,01-1,03 ; $p = 0,001$).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels ($p < 0,0001$), notamment l'ischémie permanente chronique avec environ 6 fois plus de risque d'amputation chez les patients atteints versus les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

Le nombre d'étages atteints ($p = 0,0007$).

- 1 étage atteint : environ 4 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.
- 2 étages atteints ou plus : 2,4 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.

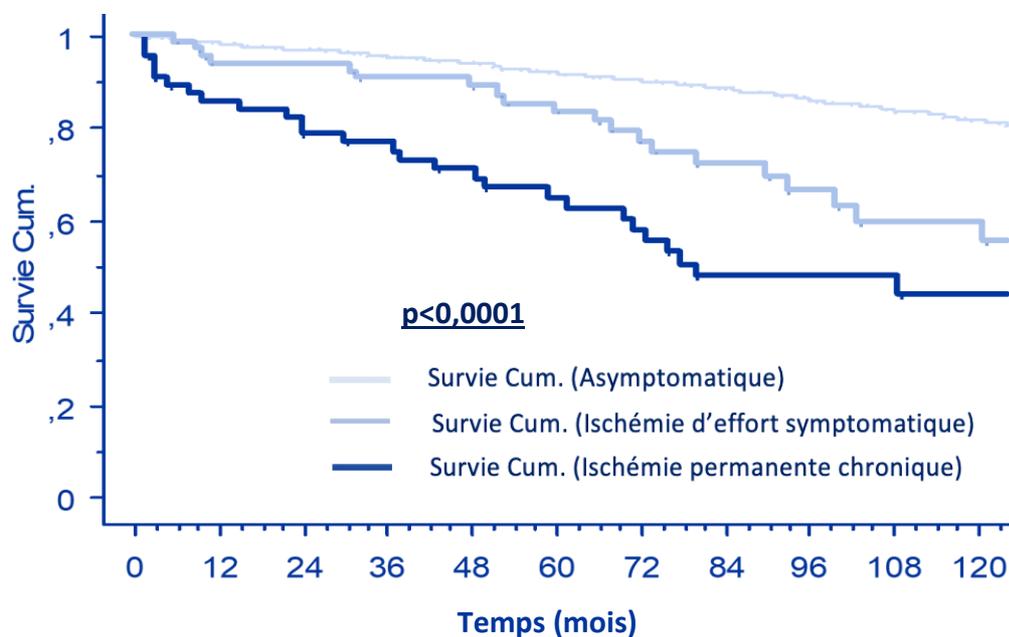
12) Au total, concernant le critère de jugement principal :

A l'issue de l'analyse multivariée, les facteurs de risque d'amputation prépondérants chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre et ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion sont :

- Le sexe masculin.
- La PAS
- La présence de SF artériels, notamment l'ischémie permanente chronique.
- La présence d'au moins une lésion artérielle au doppler (quel que soit le niveau de l'atteinte artérielle et quel que soit le nombre d'étages atteints).

III) CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE : MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE

1) Courbe de Kaplan Meier : mortalité CV en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Asymptomatique	925	898	877	842	782	682	586	517	441	385	320
Ischémie d'effort	63	59	59	55	50	43	34	26	20	16	13
IPC	63	51	42	40	35	30	24	15	14	12	9
Total	1051	1008	978	937	867	755	644	558	475	413	342

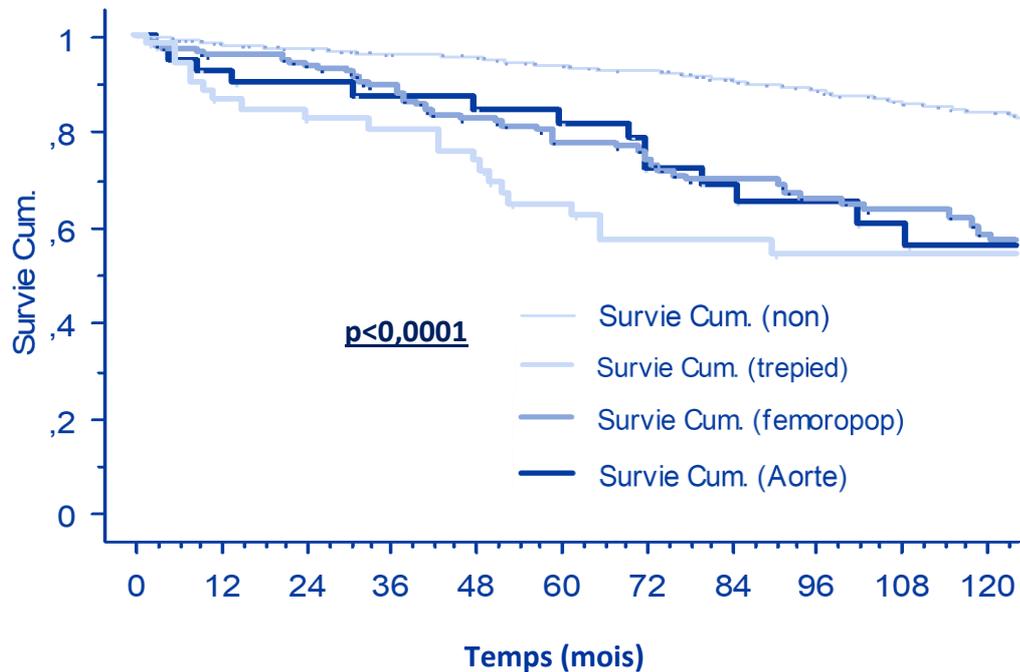
Figure 14 : Courbe de survie de Kaplan Meier : comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les groupes de patients asymptomatiques, en ischémie d'effort symptomatique ou en ischémie permanente chronique (IPC), selon les critères HAS.

Les patients sont répartis en 3 groupes en fonction de leurs SF artériels selon la classification HAS (39). Sur cette courbe de survie de Kaplan Meier (figure 14), on note une différence significative entre les 3 groupes de patients ($p < 0,0001$).

Le fait de présenter des SF artériels (ischémie d'effort symptomatique ou ischémie permanente chronique) influence significativement la survenue d'un décès de cause CV au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion.

L'analyse des données a été réalisée sur 1051 patients avec un recul maximum de 10 ans. Plus de la moitié de l'effectif de départ était analysable à 7 ans.

2) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité CV en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler :



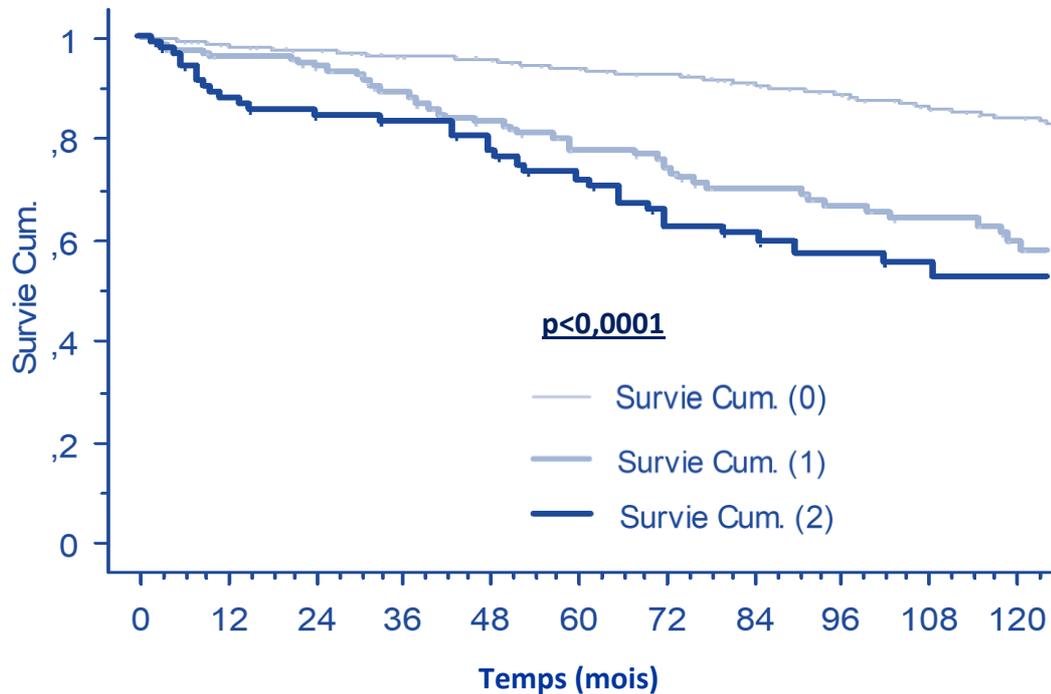
Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Aucune lésion	816	792	776	748	698	610	528	457	392	343	287
Trépied fémoral	52	44	40	37	32	27	21	21	17	12	10
Fémoro-poplitée	143	135	129	120	107	90	73	61	51	45	36
Aorto-iliaque	40	37	33	32	30	28	22	19	15	13	9
Total	1051	1008	978	937	867	755	644	558	475	413	342

Figure 15 : Courbe de survie de Kaplan Meier : comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les groupes de patients présentant des lésions artérielles aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplitée, ou indemnes de lésions.

Les patients sont répartis en 4 groupes en fonction du niveau des lésions les plus proximales retrouvées à l'EDMI.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 15) indique que la présence d'une lésion artérielle significative au doppler (quel que soit l'étage atteint) influence significativement la survenue d'un décès de cause CV comparativement à l'absence de lésion chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion ($p < 0,0001$).

3) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps selon le nombre d'étages artériels atteints :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Aucun	816	792	776	748	698	610	528	458	392	343	289
1	152	144	138	128	114	96	77	65	55	48	38
≥2	83	72	64	61	55	49	39	35	28	22	17
Total	1051	1008	978	937	867	755	644	558	475	413	342

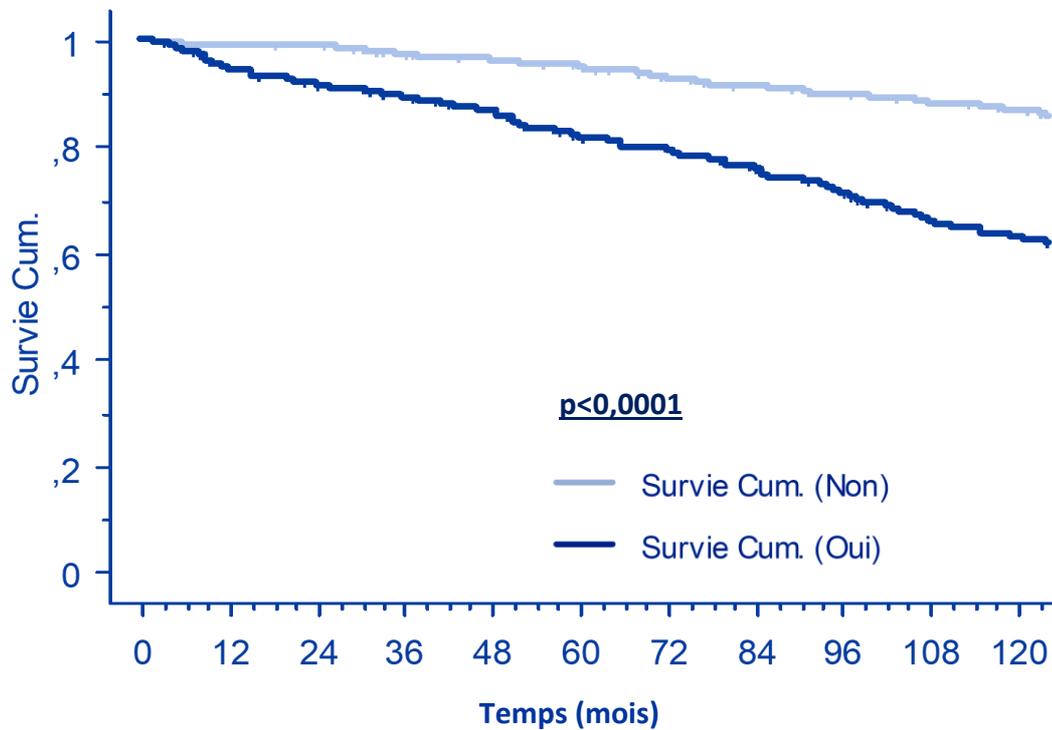
0 : aucune lésion artérielle au doppler ; 1 : un niveau atteint parmi aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplité ; ≥2 : deux niveaux atteints ou plus

Figure 16 : Courbe de survie de Kaplan Meier : Comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les groupes de patients présentant une atteinte artérielle de 0, 1 ou plusieurs étages.

Les patients sont répartis en 3 groupes en fonction du nombre d'étages présentant des lésions significatives à l'EDMI.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 16) indique que l'atteinte artérielle d'un ou plusieurs niveau(x) quel(s) qu'il(s) soit(ent) influence(ent) significativement la survenue d'un décès de cause CV au cours du temps comparativement à l'absence de lésion, chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion ($p < 0,0001$).

4) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Non	667	652	643	616	576	512	437	386	337	297	243
Oui	384	356	335	321	291	243	207	172	138	116	99
Total	1051	1008	978	937	867	755	644	558	475	413	342

Non = Patients ne présentant pas de macro-angiopathie hors membres inférieurs

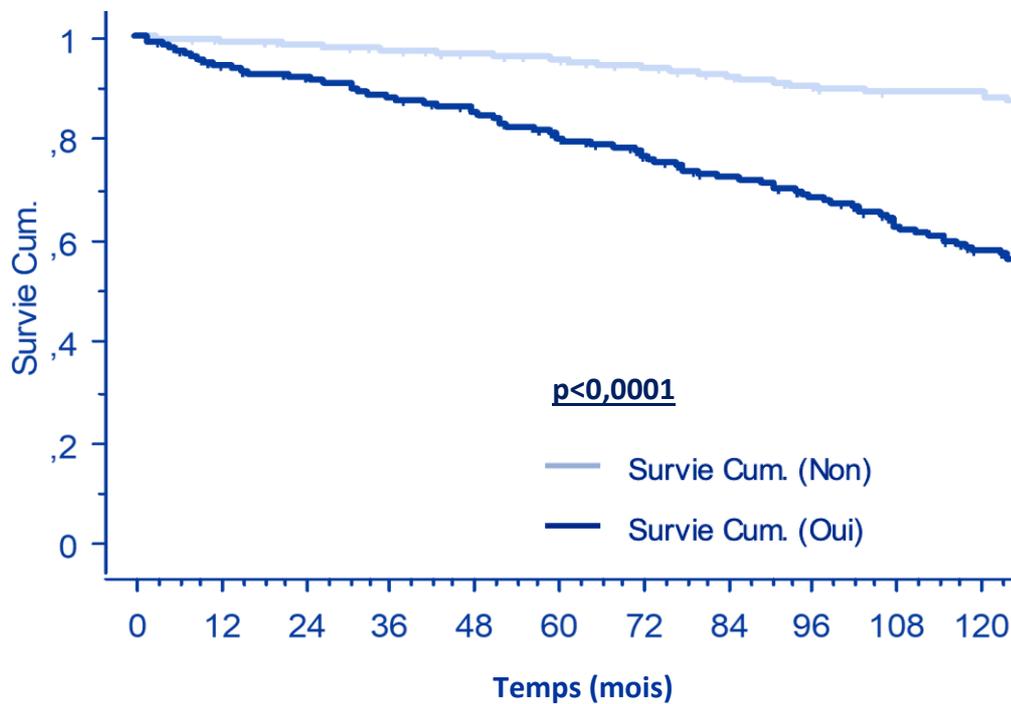
Oui = Patients présentant une macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien)

**Figure 17 : Courbe de survie de Kaplan Meier :
Comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les groupes de patients présentant ou non une macro-angiopathie hors membres inférieurs.**

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de la présence ou non d'une macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien).

L'analyse de Kaplan Meier (figure 17) indique que la présence d'une macro-angiopathie dans d'autres territoires artériels que les membres inférieurs influence significativement la survenue d'un décès de cause CV au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion ($p < 0,0001$).

5) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une néphropathie diabétique :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Non	584	573	562	544	504	448	378	326	276	246	211
Oui	363	334	316	295	269	219	181	154	132	112	89
Total*	947	907	878	839	773	667	559	480	408	358	300

Non = Patients non atteints de néphropathie diabétique

Oui = Patients atteints de néphropathie diabétique (définie par un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI).

*exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie

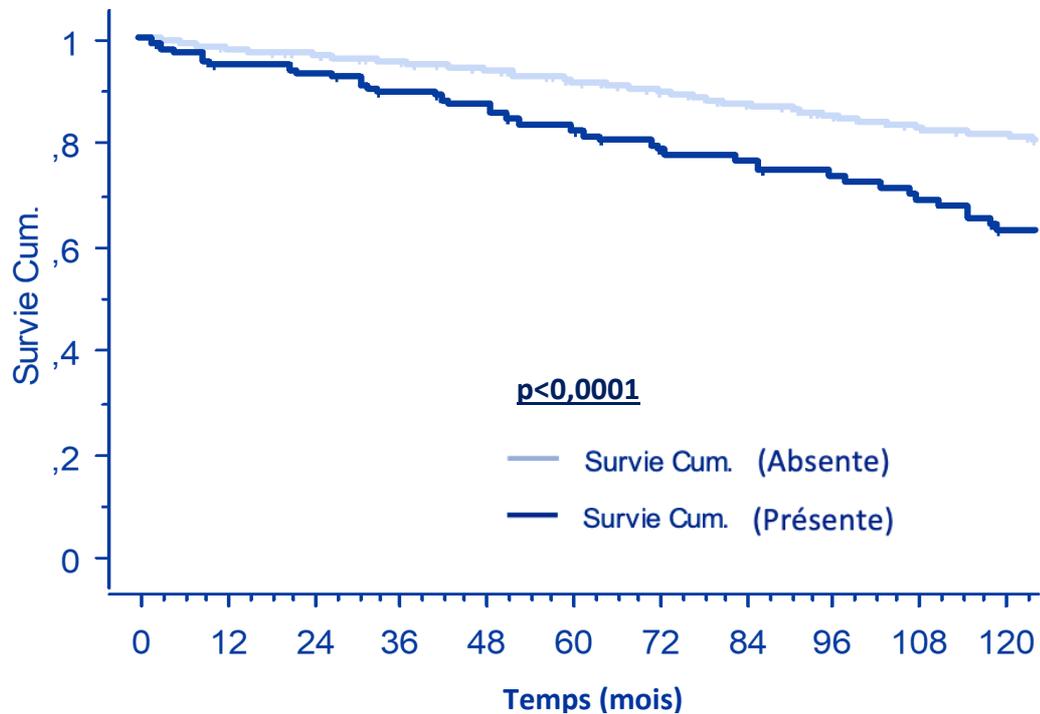
Figure 18 : Courbe de survie de Kaplan Meier : Comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les groupes de patients présentant ou non une néphropathie diabétique.

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de l'atteinte rénale.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 18) indique que la présence d'une néphropathie diabétique influence significativement la survenue d'un décès de cause CV au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion ($p < 0,0001$).

L'analyse des données est réalisée sur 947 patients, 104 patients sont exclus de l'analyse en raison de l'absence de données disponibles concernant la néphropathie diabétique.

6) Courbe de Kaplan Meier : Mortalité cardiovasculaire en fonction du temps chez les patients présentant une rétinopathie diabétique :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Absente	888	861	837	804	744	647	557	480	408	352	293
Présente	147	136	128	122	116	103	84	75	65	59	49
Total	1035	997	965	926	860	750	641	555	473	411	342

Absente = Patients non atteints de rétinopathie diabétique sévère

Présente = Patients atteints de rétinopathie diabétique sévère (au stade pré-prolifératif ou prolifératif)

* : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie

**Figure 19 : Courbe de survie de Kaplan Meier :
Comparaison des taux de mortalité cardiovasculaire en fonction du temps entre les
groupes de patients présentant ou non une rétinopathie diabétique sévère.**

Les patients sont répartis en 2 groupes en fonction de l'atteinte ophtalmique.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 19) indique que la présence d'une RD sévère influence significativement la survenue d'un décès de cause CV au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion ($p < 0,0001$).

L'analyse des données est réalisée sur 1035 patients. 16 patients sont exclus de l'analyse en raison de l'absence de données disponibles concernant la rétinopathie.

7) Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire après analyse univariée :

MARQUEURS :	HR 95% IC)	Valeur P
Homme	1,18 (0,89-1,58)	0,243
Age	1,09 (1,08-1,11)	<0,0001
Durée de diabète (années)	1,05 (1,04-1,06)	<0,0001
IMC (kg/m ²)	0,98 (0,96-1,01)	0,224
Tabac actif à l'inclusion*	0,54 (0,30-0,97)	0,039
FC (bpm)	1,00 (0,99-1,02)	0,113
PAS mmHg (moy ± DS)	1,02 (1,00-1,02)	<0,0001
PAD mmHg (moy ± DS)	0,99 (0,98-1,00)	0,370
LDL (mmol/)	0,67 (0,27-1,66)	0,394
HbA1c (%)	1,02 (0,92-1,12)	0,716
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0,97 (0,96-0,97)	<0,0001
uACR (pour log mg/mmol)	2,15 (1,84-2,51)	<0,0001
Néphropathie diabétique**	3,99 (2,94-5,41)	<0,0001
ATCD macro-angiopathie hors MI	3,00 (2,26-3,99)	<0,0001
Athérome coronaire (vs. non)	2,74 (2,07-3,68)	<0,0001
Athérome carotide (vs. non)	2,61 (1,91-3,58)	<0,0001
SF artériels (ref= asymptomatique) :		<0,0001
Ischémie d'effort symptomatique	2,57 (1,62-4,06)	
Ischémie permanente chronique	5,02 (3,38-7,45)	
Niveau des lésions au doppler (ref= aucune) :		<0,0001
Aorto-iliaque	3,57 (2,11-6,05)	
Trépied fémoral	4,68 (2,95-7,41)	
Fémoro-poplitée	3,28 (2,36-4,58)	
Nbre d'étages artériels atteints (ref= aucun) :		<0,0001
1	3,22 (2,32-4,47)	
≥2	4,36 (2,98-6,37)	
Rétinopathie sévère (vs. non) ***	2,07 (1,50-2,87)	<0,0001
Œdème maculaire (vs. non) ****	2,15 (1,52-3,04)	<0,0001
ATCD AOMI (vs. non)	3,42 (2,44-4,81)	<0,0001
Traitement par :		
Béta bloquant	1,52 (1,15-2,02)	0,003
Aspirine	2,08 (1,57-2,77)	<0,0001
Statine	1,44 (1,08-1,90)	0,011
IEC	1,26 (0,95-1,68)	0,107
TNFR1a (par log ng/ml)	7,33 (1,29-41,44)	<0,0001
ANGPTL2 (par log pg/ml)	16,76 (9,47-29,65)	<0,0001

HR : Hazard Ratio, IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de masse corporelle, FC (bpm) : fréquence cardiaque (battements par minute),

PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique, LDL : low density lipoprotein, HbA1c : hémoglobine glyquée, eGFR : débit de filtration glomérulaire, uACR : rapport albumine sur créatinine urinaires,

Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI.

Macro-angiopathie hors MI : macro-angiopathie hors membres inférieurs, SF artériels : signes fonctionnels artériels, Rétinopathie sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif

ATCD : antécédents, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, TNFR1α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein.

Analyse réalisée sur 1051 patients, à l'exclusion des variables suivantes :

* : exclusion de 16 patients indéterminés sur tabac

** : exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie

*** : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie

**** : exclusion de 42 patients indéterminés sur œdème maculaire

Tableau 16 : Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire. Modèle de cox univarié.

Les résultats de l'analyse de cox univariée des facteurs de risque de mortalité CV au cours du temps chez 1051 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre et ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont résumés dans le tableau 16.

Les facteurs de risque identifiés sont :

Démographie :

L'âge ($p=0,003$).

La durée du diabète ($p<0,0001$).

La PAS : pour chaque augmentation d'une unité, le risque de décès de cause CV augmente de 1,02 ($p<0,0001$).

Biologie :

Les taux de marqueurs de l'inflammation TNFR1 α ($p<0,0001$) et ANGPTL2 ($p<0,0001$). Des taux élevés sont des facteurs de risque d'amputation.

Micro-angiopathie :

La clairance de la créatinine : pour chaque point de clairance supplémentaire (en ml/min/1,73m²) le risque de décès de cause CV diminue ($p<0,0001$).

Le ratio uACR : plus il est élevé, plus il y a un risque de décès de cause CV ($p<0,0001$).

La néphropathie diabétique : 4 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients atteints ($p<0,0001$).

La RD sévère : 2 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients atteints de RD proliférante ou pré-proliférante ($p<0,0001$).

L'œdème maculaire : 2,15 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients atteints ($p<0,0001$).

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

L'ATCD d'athérome carotidien : Les patients présentant des ATCD d'athérome carotidien ont 2,6 fois plus de risque de décès de cause CV que les patients indemnes ($p<0,0001$).

L'ATCD d'athérome coronarien : Les patients présentant des ATCD d'athérome coronarien ont 2,7 fois plus de risque de décès de cause CV que les patients indemnes ($p<0,0001$).

Signes fonctionnels artériels :

L'ATCD d'AOMI : 3,4 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients présentant des ATCD d'AOMI vs les patients indemnes.

L'ischémie d'effort symptomatique : environ 2,6 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients atteints vs les patients asymptomatiques.

L'ischémie permanente chronique : 5 fois plus de risque de décès de cause CV chez les patients atteints vs les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence d'une lésion artérielle significative au doppler est un facteur de risque de décès de cause CV. Le risque est multiplié par 3,6 en cas de lésion aorto-iliaque, 4,7 en cas de lésion du trépied fémoral et 3,3 en cas de lésion fémoro-poplitée vs les patients ne présentant pas de lésion.

Le nombre d'étages artériels atteints au doppler est un facteur de risque de décès de cause CV. Le risque est multiplié par 3,2 fois en cas de lésion unifocale. Le risque est multiplié par 4,4 en cas d'atteinte multifocale vs les patients ne présentant pas de lésion.

Traitements :

Les patients traités par bêtabloquants, aspirine et statines ont respectivement 1,5 ; 2 et 1,4 fois plus de risque de décès de cause CV que les patients non traités.

8) Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire après analyses multivariées :

Les résultats de l'analyse de cox multivariée des facteurs de risque de mortalité CV au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre et ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont résumés dans le tableau 17.

L'analyse est réalisée sur 934 patients en raison de l'exclusion des 117 patients pour lesquels les données sur la néphropathie ou la rétinopathie diabétique étaient manquantes.

Variable	Modèle 1		Modèle 2	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Genre (Homme vs Femme)	1,12 (0,82-1,53)	0,480	1,12 (0,82-1,52)	0,475
PAS (mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,213	1,00 (0,99-1,01)	0,164
Durée du diabète (années)	1,02 (1,00-1,03)	0,031	1,02 (1,00-1,03)	0,023
Néphropathie dia (oui vs. non)	1,88 (1,31-2,72)	0,007	1,88 (1,30-2,71)	0,007
RD sévère (oui vs. non)	1,06 (0,75-1,50)	0,719	1,06 (0,75-1,50)	0,736
Macro-angio. hors MI (oui vs. non)	2,19 (1,61-2,98)	<0,0001	2,14 (1,57-2,92)	<0,0001
SF artériels (ref=asympto)		0,020		0,033
Ischémie d'effort symptom.	1,39 (0,82-2,34)		1,37 (0,80-2,33)	
Ischémie perm. chro.	1,97 (1,21-3,19)		1,86 (1,16-2,99)	
Niveau lésion (ref= aucune) :		0,002		-
Aorto-iliaque	1,48 (0,80-2,72)			
Trépied fémoral	2,01 (1,18-3,41)			
Fémoro-poplité	2,02 (1,36-2,99)			
Nombre d'étages atteints (ref: aucun)		-		0,001
1			1,99 (1,35-2,93)	
≥2			1,81 (1,14-2,87)	
TNFR1 (par log ng/ml)	10,11 (0,12-50,50)	0,013	14,28 (0,25-54,09)	0,015
ANGPL2 (par log pg/ml)	1,88 (0,79-4,47)	0,150	1,96 (0,83-4,64)	0,124

PAS : pression artérielle systolique,

Néphropathie dia : Néphropathie diabétique (uACR >30 mg/mmol et/ou DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI)

RD sévère : Rétinopathie diabétique sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif,

Macro-angio. Hors MI : Macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien),

SF : signes fonctionnels artériels : ischémie d'effort symptomatique, ischémie permanente chronique,

TNFR1 α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein

Tableau 17 : Facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire. Modèle de cox multivarié.

a) Modèle 1 :

Dans le modèle 1 nous avons analysé :

Les variables démographiques : le genre, la PAS, la durée de diabète.

Les variables de la micro-angiopathie : la néphropathie diabétique et la RD sévère.

Les variables de macro-angiopathie : l'atteinte cardiaque et/ou carotidienne, les SF artériels, la localisation anatomique de l'atteinte artérielle au doppler.

Les marqueurs biologiques : TNFR1 et ANGPT2.

Les facteurs de risque de mortalité CV au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 1 sont :

Démographie :

La durée du diabète ($p=0,031$).

Micro-angiopathie :

La néphropathie diabétique : le risque de mortalité CV est multiplié par environ 2 en cas d'atteinte ($p=0,007$).

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

Le risque de mortalité CV est multiplié par 2,2 en cas d'atteinte carotidienne ou coronarienne ($p<0,0001$).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels ($p=0,02$).

Chez les patients en ischémie permanente chronique, le risque de décès de cause CV est 2 fois plus important que chez les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence d'au moins une lésion artérielle au doppler ($p=0,002$), notamment chez les patients présentant une lésion du trépied fémoral ou fémoro-poplitée (2 fois plus de risque de mortalité CV vs les patients sans lésion).

b) Modèle 2 :

Les variables du modèle 2 sont identiques au modèle 1 en substituant la localisation anatomique des lésions artérielles par le nombre d'étages artériels atteints.

Les facteurs de risque de mortalité CV au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 2 sont :

Démographie :

La durée du diabète ($p=0,023$).

Micro-angiopathie :

La néphropathie diabétique : le risque de mortalité CV est multiplié par environ 2 en cas d'atteinte ($p=0,023$).

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

Le risque de mortalité CV est multiplié par 2 ($p<0,0001$).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels ($p=0,033$), notamment l'ischémie permanente chronique avec environ 2 fois plus de risque de mortalité CV chez ces patients vs les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

Le nombre d'étages atteints ($p=0,001$).

- 1 étage atteint : 2 fois plus de risque de mortalité CV vs les patients sans lésion.
- 2 étages atteints ou plus : environ 2 fois plus de risque d'amputation vs les patients sans lésion.

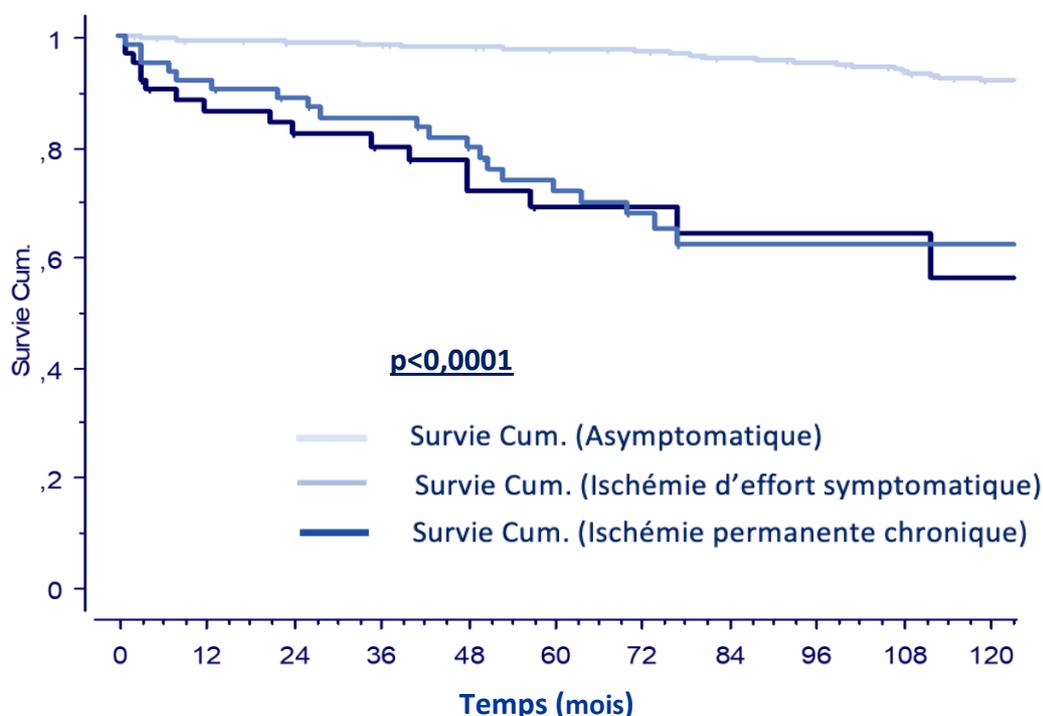
9) Au total, concernant le critère de jugement secondaire : mortalité cardiovasculaire :

À l'issue de l'analyse multivariée, les facteurs de risque de mortalité CV prépondérants chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion sont :

- La durée du diabète.
- La néphropathie diabétique.
- La présence d'une atteinte athéromateuse carotidienne ou coronarienne.
- La présence de SF artériels, notamment l'ischémie permanente chronique.
- La présence d'au moins une lésion artérielle au doppler (quel que soit le niveau de l'atteinte artérielle et quel que soit le nombre d'étages atteints).

IV) CRITÈRE DE JUGEMENT SECONDAIRE : REVASCULARISATION ARTÉRIELLE DES MEMBRES INFÉRIEURS

1) Courbe de Kaplan Meier : Revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs en fonction du temps chez les patients présentant des SF artériels :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Asymptomatique	925	890	867	830	770	670	577	501	427	369	304
Ischémie d'effort	63	54	52	48	42	36	26	18	16	14	12
IPC	63	46	36	33	26	22	13	13	12	10	7
Total	1051	990	955	911	838	728	616	532	455	393	323

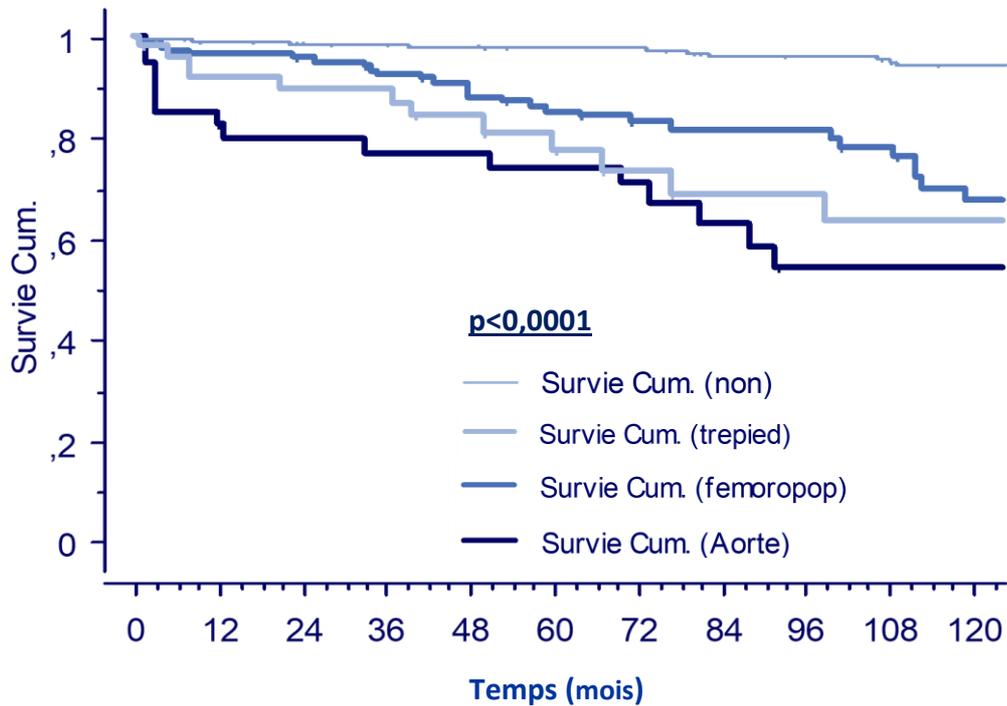
Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan Meier : comparaison des taux de revascularisation en fonction du temps entre les groupes de patients asymptomatiques, en ischémie d'effort symptomatique ou en ischémie permanente chronique (IPC), selon les critères HAS.

Les patients sont répartis en 3 groupes en fonction de leurs SF artériels selon la classification HAS (39). Sur cette courbe de survie de Kaplan Meier (figure 20), on note une différence significative entre les 3 groupes de patients ($p < 0,0001$).

Le fait de présenter des SF artériels influence significativement le recours à une revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs (revasc MI) au cours du temps chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion.

L'analyse des données a été réalisée sur 1051 patients avec un recul maximum de 10 ans. Plus de la moitié de l'effectif de départ était analysable à 7 ans.

2) Courbe de Kaplan Meier : Revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs en fonction du temps selon le niveau de l'atteinte artérielle au doppler :



Temps (mois)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Aucune lésion	816	787	770	738	688	599	516	447	383	332	277
Trépied fémoral	143	130	123	113	97	84	66	56	46	40	29
Fémoro-poplitée	52	40	36	33	27	21	16	15	14	10	9
Aorto-iliaque	40	32	28	27	26	24	18	14	12	11	8
Total	1051	989	957	911	838	728	616	532	455	393	323

Figure 21 : Courbe de survie de Kaplan Meier : Comparaison des taux de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs en fonction du temps entre les groupes de patients présentant des lésions artérielles aorto-iliaque, trépied fémoral, fémoro-poplitée, ou indemnes de lésions.

Les patients sont répartis en 4 groupes en fonction du niveau des lésions les plus proximales retrouvées à l'EDMI.

L'analyse de Kaplan Meier (figure 21) indique que la présence d'une lésion artérielle significative au doppler (quel que soit l'étage atteint) influence significativement le recours à une revasc MI chez les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte ayant bénéficié d'un EDMi à l'inclusion ($p < 0,0001$).

3) Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs après analyse univariée :

MARQUEURS :	HR 95% IC)	Valeur P
Homme	1,73 (1,11-2,71)	0,015
Âge	1,04 (1,02-1,07)	0,001
Durée de diabète (années)	1,04 (1,02-1,06)	<0,0001
IMC (kg/m ²)	0,95 (0,92-0,99)	0,013
Tabac actif à l'inclusion*	1,43 (0,80-2,58)	0,226
FC (bpm)	1,00 (0,98-1,01)	0,923
PAS mmHg (moy ± DS)	1,01 (1,00-1,02)	0,028
PAD mmHg (moy ± DS)	0,98 (0,97-1,00)	0,188
LDL (mmol/)	1,10 (0,62-1,96)	0,736
HbA1c (%)	1,00 (0,87-1,15)	0,975
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0,98 (0,97-0,98)	<0,0001
uACR (pour log mg/mmol)	1,96 (1,55-2,47)	<0,0001
Néphropathie diabétique**	2,79 (1,81-4,32)	<0,0001
ATCD macro-angiopathie hors MI	2,25 (1,49-3,40)	0,0001
Athérome coronaire (vs. non)	1,97 (1,29-3,01)	0,001
Athérome carotide (vs. non)	1,86 (1,12-3,08)	0,016
SF artériels (ref= asymptomatique) :		<0,0001
Ischémie d'effort symptomatique	7,45 (4,44-12,47)	
Ischémie permanente chronique	8,54 (4,93-14,81)	
Niveau des lésions au doppler (ref= aucune) :		<0,0001
Aorto-iliaque	12,25 (6,66-22,54)	
Trépied fémoral	8,85 (4,57-17,15)	
Fémoro-poplitée	6,28 (3,83-10,27)	
Nbre d'étages artériels atteints (ref= aucun) :		<0,0001
1	6,55 (4,05-10,58)	
≥2	10,36 (6,13-17,52)	
Rétinopathie sévère (vs. non) ***	2,07 (1,28-3,36)	0,003
Œdème maculaire (vs. non) ****	2,03 (1,19-3,45)	0,009
ATCD AOMI (vs. non)	5,62 (3,57-8,84)	<0,0001
Traitement par :		
Béta bloquant	1,54 (1,02-2,34)	0,040
Aspirine	2,51 (1,64-3,84)	<0,0001
Statine	2,27 (1,47-3,50)	0,0002
IEC	1,17 (0,77-1,79)	0,452
TNFR1a (par log ng/ml)	13,34 (5,86-30,74)	<0,0001
ANGPTL2 (par log pg/ml)	6,32 (2,59-15,38)	<0,0001

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de masse corporelle, FC (bpm) : fréquence cardiaque (battements par minute),

PAS et PAD : pression artérielle systolique et diastolique, LDL : low density lipoprotein, HbA1c : hémoglobine glyquée, eGFR : débit de filtration glomérulaire, uACR : rapport albumine sur créatinine urinaires,

Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI.

Macro-angiopathie hors MI : macro-angiopathie hors membres inférieurs, SF artériels : signes fonctionnels artériels, Rétinopathie sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif

ATCD : antécédents, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, TNFR1α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiopoietin-like 2 protein.

Analyse réalisée sur 1051 patients, à l'exclusion des variables suivantes :

* : exclusion de 16 patients indéterminés sur tabac

** : exclusion de 104 patients indéterminés sur néphropathie

*** : exclusion de 16 patients indéterminés sur rétinopathie

**** : exclusion de 42 patients indéterminés sur œdème maculaire

Tableau 18 : Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs au cours du temps chez 1050 patients diabétiques de type 2.
Modèle de cox univarié.

Les résultats de l'analyse de cox univariée des facteurs de risque de revasc MI au cours du temps chez 1051 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion sont résumés dans le tableau 18.

Les facteurs de risque identifiés sont :

Démographie :

Le sexe masculin : les hommes ont 1,73 fois plus de risque de subir une revasc MI au cours du suivi (p=0,015).

L'âge (p=0,001).

La durée du diabète (p<0,0001).

La PAS : pour chaque augmentation d'une unité le risque de revasc MI augmente de 1,01 (p = 0,028).

Biologie :

Les taux de marqueurs de l'inflammation TNFR1 α et ANGPTL2 : plus ils sont élevés, plus le risque augmente (p<0,0001).

Micro-angiopathie :

La clairance de la créatinine : pour chaque point de clairance supplémentaire le risque de revasc MI diminue (p<0,0001).

Le ratio uACR : plus il est élevé, plus il y a un risque de revasc MI (p<0,0001).

La néphropathie diabétique : environ 3 fois plus de risque de revasc MI chez les patients atteints (p<0,0001).

La RD sévère : 2 fois plus de risque de revasc MI chez les patients atteints de RD proliférante ou pré-proliférante (p=0,003).

L'œdème maculaire : 2 fois plus de risque de revasc MI chez les patients atteints (p=0,009).

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

L'ATCD d'athérome carotidien et l'ATCD d'athérome coronarien : les patients présentant l'un de ces ATCD ont 2 fois plus de risque de revasc MI que les patients indemnes.

Signes fonctionnels artériels :

L'ATCD d'AOMI : 5,6 fois plus de risque de revasc MI chez les patients présentant des ATCD d'AOMI vs les patients indemnes ($p < 0,0001$).

L'ischémie d'effort symptomatique : 7,5 fois plus de risque de revasc MI chez les patients atteints vs les patients asymptomatiques.

L'ischémie permanente chronique : 8,5 fois plus de risque de revasc MI chez les patients atteints vs les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence d'au moins une lésion artérielle significative au doppler ($p < 0,0001$).

Le risque de revasc MI est multiplié par 12,3 en cas de lésion aorto-iliaque, 9 en cas de lésion du trépied fémoral et 6,3 en cas de lésion fémoro-poplitée vs les patients ne présentant pas de lésions.

Le nombre d'étages atteints ($p < 0,0001$) :

- 1 étage atteint : 6,5 fois plus de risque de revasc MI vs les patients sans lésion.
- 2 étages atteints ou plus : 10,4 fois plus de risque de revasc MI vs les patients sans lésion.

Traitements :

Les patients traités par bêtabloquants, aspirine ou statines ont respectivement 1,5 ; 2,5 ; et 2,3 fois plus de risque de revasc MI que les patients non traités.

4) Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs après analyses multivariées :

Les résultats de l'analyse de cox multivariée des facteurs de risque de revascu MI au cours du temps chez 929 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre et ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont résumés dans le tableau 19.

L'analyse est réalisée sur 934 patients en raison de l'exclusion des 117 patients pour lesquels les données sur la néphropathie ou la rétinopathie diabétique étaient manquantes.

Variable	Modèle 1		Modèle 2	
	HR (95% IC)	P	HR (95% IC)	P
Genre (Homme vs Femme)	1,68 (1,02-2,76)	0,041	1,71 (1,04-2,81)	0,033
PAS (mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,673	1,00 (0,99-1,01)	0,652
Durée du diabète (années)	1,00 (0,98-1,03)	0,717	1,00 (0,98-1,03)	0,722
Néphropathie dia (oui vs. non)	1,55 (0,92-2,64)	0,100	1,57 (0,92-2,66)	0,094
RD sévère (oui vs. non)	1,26 (0,75-2,13)	0,379	1,24 (0,74-2,08)	0,417
Macro-angio. hors MI (oui vs. non)	1,53 (0,95-2,45)	0,076	1,57 (0,99-2,50)	0,053
SF artériels (ref=asympto)		0,011		0,006
Ischémie d'effort symptom.	2,09 (1,07-4,05)		2,15 (1,12-4,14)	
Ischémie perm. chro.	2,58 (1,31-5,07)		2,66 (1,37-5,18)	
Niveau lésion (ref= aucune) :		<0,0001		-
Aorto-iliaque	4,59 (2,09-10,11)			
Trépied fémoral	4,53 (2,09-9,83)			
Fémoro-poplité	4,20 (2,33-7,57)			
Nombre d'étages atteints (ref: aucun)		-		<0,0001
1			4,45 (2,50-7,91)	
≥2			4,09 (2,08-8,07)	
TNFR1 (par log ng/ml)	4,69 (0,01-10,94)	0,249	3,25 (0,01-7,09)	0,230
ANGPL2 (par log pg/ml)	0,88 (0,25-3,10)	0,850	0,86 (0,24-3,02)	0,815

HR : Hazard Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; PAS : pression artérielle systolique, Néphropathie dia : Néphropathie diabétique : présence d'un uACR >30 mg/mmol et/ou un DFG <60 mL/min/1,73m² CKD-EPI,

RD sévère : Rétinopathie diabétique sévère : rétinopathie au stade pré-prolifératif ou prolifératif,

Macro-angio. Hors MI : Macro-angiopathie hors membres inférieurs (athérome coronarien ou carotidien),

SF : signes fonctionnels artériels : ischémie d'effort symptomatique, ischémie permanente chronique,

TNFR1α : récepteurs du Tumor Necrosis Factor, ANGPTL2 : angiotensin-like 2 protein

Tableau 19 : Facteurs de risque de revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2. Modèle de cox multivarié.

a) Modèle 1 :

Dans le modèle 1 nous avons analysé :

Les variables démographiques : le genre, la PAS, la durée de diabète.

Les variables de la micro-angiopathie : la néphropathie diabétique et la RD sévère.

Les variables de macro-angiopathie : l'atteinte cardiaque et/ou carotidienne, les SF artériels, la localisation anatomique de l'atteinte artérielle au doppler.

Les marqueurs biologiques : TNFR1 et ANGPT2.

Les facteurs de risque de revasc MI au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 1 sont :

Démographie :

Le sexe masculin : les hommes ont 1,7 fois plus de risque de subir une revasc MI au cours du suivi (p=0,041).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels (p=0,011).

L'ischémie d'effort symptomatique : 2 fois plus de risque de revasc MI chez ces patients vs les patients asymptomatiques.

L'ischémie permanente chronique : 2,6 fois plus de risque de revasc MI chez ces patients vs les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

La présence d'au moins une lésion artérielle significative au doppler (p<0,0001) au niveau :

- Aorto-iliaque : 4,6 fois plus de risque de revasc MI.
- Trépied fémoral : 4,5 fois plus de risque de revasc MI.
- Fémoro-poplitée : 4,2 fois plus de risque de revasc MI vs les patients sans lésion.

b) Modèle 2 :

Les variables du modèle 2 sont identiques au modèle 1 en substituant la localisation anatomique des lésions artérielles par le nombre d'étages artériels atteints.

Les facteurs de risque de revasc MI au cours du temps chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, identifiés dans le modèle 2 sont :

Démographie :

Le sexe masculin : les hommes ont 1,7 fois plus de risque de subir une revasc MI au cours du suivi ($p=0,033$).

Signes fonctionnels artériels :

La présence de SF artériels ($p=0,006$) :

L'ischémie d'effort symptomatique : 2,15 fois plus de risque de revasc MI chez ces patients vs les patients asymptomatiques.

L'ischémie permanente chronique : 2,7 fois plus de risque de revasc MI chez ces patients vs les patients asymptomatiques.

Lésions doppler :

Le nombre d'étages atteints ($p<0,0001$).

- 1 étage atteint : 4,45 fois plus de risque de revasc MI vs les patients sans lésion.
- 2 étages atteints ou plus : 4 fois plus de risque de revasc MI vs les patients sans lésion.

5) Au total, concernant le critère de jugement secondaire : revascularisation artérielle chirurgicale des membres inférieurs :

À l'issue de l'analyse multivariée, les facteurs de risque de revasc MI prépondérants chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont :

- Le sexe masculin.
- La présence de SF artériels.
- La présence d'au moins une lésion artérielle significative au doppler (quel que soit le niveau de l'atteinte artérielle et quel que soit le nombre d'étages atteints).

DISCUSSION

FACTEURS DE RISQUE D'AMPUTATION : ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS ET COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE :

LE SEXE MASCULIN :

Dans notre étude les hommes ont plus de risque d'amputation que les femmes en analyse univariée et multivariée.

Ce résultat est concordant avec l'ensemble des données de la littérature ^(10,13-15,152-158,171).

La notion historique selon laquelle la prévalence de l'AOMI serait plus importante dans la population masculine est sujet à controverse, dans une vaste étude de cohorte parue dans le Lancet en 2013, la prévalence de l'AOMI était similaire pour les deux sexes ⁽²⁾, et les dernières guidelines de l'ESC parues en 2018 ne retiennent pas le sexe masculin comme facteur de risque d'AOMI ⁽²²⁾.

D'autres éléments doivent donc expliquer ce risque majoré d'amputation des membres inférieurs chez les hommes, mais nous n'avons pas effectué d'analyse permettant de les tester.

Cela pourrait résulter de différences environnementales ou sociales entre hommes et femmes (risques professionnels, habitudes de vie, stress sociaux...) avec pour résultante un stress plus important exercé sur le pied diabétique en raison du poids ou d'une activité physique différente. Cela pourrait également résulter d'une tendance chez l'homme à négliger les soins du pied diabétique et les symptômes d'AOMI jusqu'à un stade avancé ⁽¹⁸¹⁾.

Le rôle des hormones et des chromosomes sexuels dans le développement de pathologies CV est également à l'origine de différences entre les deux sexes.

Rôle des hormones sexuelles :

Les œstrogènes ont des propriétés de protection CV. Ces hormones féminines diminuent l'inflammation vasculaire, la progression de l'athérosclérose et les dommages causés aux cellules endothéliales grâce à des mécanismes de prévention de l'apoptose ⁽¹⁸²⁾.

Les œstrogènes régulent également les taux de glucose et de lipides qui sont deux éléments importants dans le développement de maladies CV.

Les femmes jeunes ont donc un risque plus faible de développer une maladie CV, mais le risque augmente considérablement après la ménopause lorsque les niveaux d'œstrogènes diminuent. De nombreuses équipes se sont intéressées en 2019 au développement de thérapies agissant sur les voies de signalisation des récepteurs aux œstrogènes dans le but d'obtenir un effet cardio-protecteur ⁽¹⁸³⁾.

Concernant les hormones masculines : les propriétés anti-athérogéniques de la déhydroépiandrostérone (DHEAS) sont sujet à controverse.

Les études de Hak et al. et de Kiechl et al., et la revue de la littérature réalisée par Thijs et al. n'ont pas retrouvé d'association significative entre les niveaux de DHEAS et la présence d'athérosclérose ⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾.

Au contraire, dans l'étude observationnelle de Travison et al sur 1654 patients de la 3^{ème} génération de la cohorte de Framingham, la diminution du taux de testostérone en circulation était associée à une augmentation des calcifications de l'aorte thoracique, abdominale et des coronaires ⁽¹⁸⁷⁾. D'autres chercheurs ont indiqué qu'une faible concentration sanguine de testostérone était un facteur de risque de maladie CV et de dysfonction artérielle important chez les patients de sexe masculin atteints de diabète de type 2 ^(188,189).

Plusieurs équipes ont par ailleurs démontré un effet bénéfique du traitement par testostérone chez les hommes atteints de coronaropathie ⁽¹⁹⁰⁻¹⁹⁴⁾.

Effets des gènes des chromosomes sexuels :

Si on a depuis longtemps constaté que les hormones gonadiques expliquaient certaines différences en matière de maladies CV, on sait depuis peu que les inégalités sexuelles sont en partie inhérentes aux effets des gènes des chromosomes sexuels.

L'équipe d'Arnold a publié en 2017 une revue résumant les preuves récentes concernant les effets des hormones et des chromosomes sexuels sur l'obésité, l'athérosclérose, les anévrismes, les lésions d'ischémie/reperfusion cardiaques et l'hypertension ⁽¹⁹⁵⁾. Ces effets sont résumés sur la figure 22.

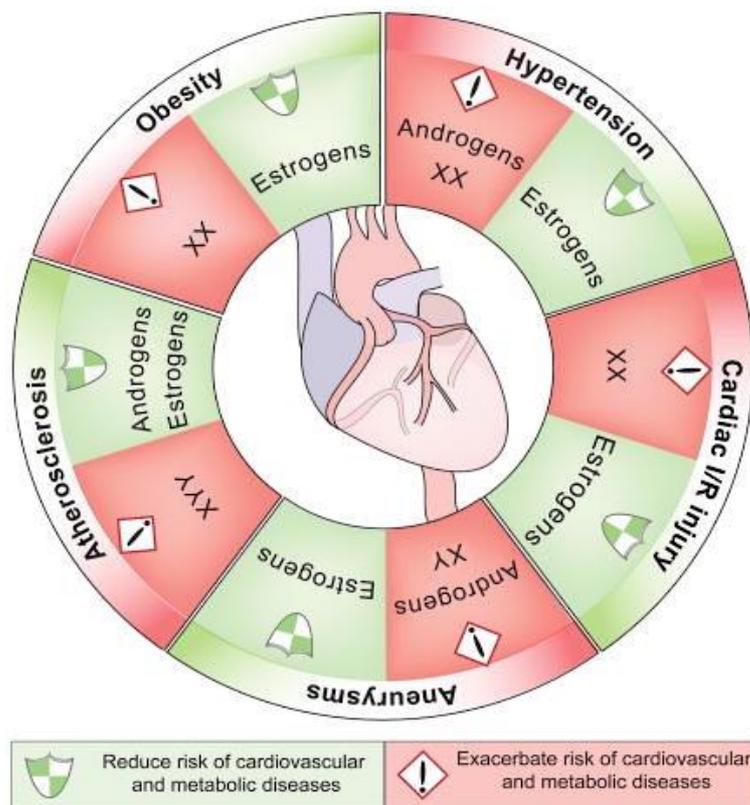


Figure 22 : Effets des hormones et des chromosomes sexuels sur l'obésité, l'athérosclérose, les anévrismes, les lésions cardiaques d'ischémie/reperfusion et l'hypertension.

(D'après Arnold et al. Arterioscler thromb vasc biol., 2017)

LA TENSION ARTÉRIELLE :

L'HTA a été identifiée comme facteur de risque d'amputation dans des études de cohorte prospectives récentes (14,152,155-158).

Dans notre étude nous avons analysé les chiffres bruts de tension artérielle, l'augmentation de ces chiffres tensionnels apparaît clairement comme un facteur de risque d'amputation en analyse uni et multivariée.

Dans une publication de 2016, l'équipe de Mohammedi a mis en évidence l'association entre une PAS élevée et la survenue d'évènement majeur aux membres inférieurs (critère composite défini par la survenue d'une ulcération chronique > 6 semaines, d'une revascularisation chirurgicale, d'une amputation ou d'un décès en lien avec un évènement sur les membres inférieurs) (13).

On sait que l'HTA est un marqueur de la rigidité artérielle. La rigidité accrue de l'aorte et des gros vaisseaux entraîne une augmentation de la PAS par le biais d'une réduction de la compliance artérielle. Ce phénomène est majoré par le vieillissement qui entraîne une perte d'élasticité de la paroi et par l'athérosclérose qui est à la fois une cause et une conséquence de l'augmentation de la PAS (196).

Une augmentation de la rigidité de la paroi artérielle est typiquement constatée chez les patients diabétiques et cela est associée à une réduction du volume du flux artériel dans les membres inférieurs y compris chez les diabétiques ne présentant aucun ATCD ou symptômes d'AOMI (197). Cela permet d'expliquer en partie les taux importants d'amputation des membres inférieurs chez les diabétiques, notamment chez ceux présentant une augmentation de la PAS.

LES SIGNES FONCTIONNELS ARTÉRIELS :

La littérature est pauvre en études de cohortes prospectives évaluant l'impact des symptômes d'AOMI présentés par les patients diabétiques au début de leur prise en charge sur la survenue d'une amputation au cours du suivi.

Dans les principales études traitant du sujet, les auteurs définissent l'AOMI de façon variable :

- Parfois en associant ATCD de revascularisation chirurgicale et d'amputation (14).
- Parfois en associant un ou plusieurs éléments parmi la claudication intermittente, l'ATCD ou la présence d'ulcère, l'absence de pouls périphériques, la diminution de la TcPO₂, l'IPS anormal ou une artériographie anormale du membre inférieur (134,152-155,157,158,162,171,174).

Malgré ces définitions hétérogènes, les éléments en rapport avec l'AOMI ressortent comme facteurs de risque d'amputation dans les différentes études. Nos résultats vont également dans ce sens.

En analyse univariée, nos patients diabétiques en ischémie d'effort ou en ischémie permanente chronique lors de la prise en charge présentent plus de risque d'amputation comparativement aux patients diabétiques asymptomatiques ($p < 0,0001$).

En analyse multivariée, les patients en ischémie permanente chronique présentent plus de risque d'amputation comparativement aux patients asymptomatiques ($p < 0,0001$).

Nous avons réalisé un test de χ^2 permettant de confirmer que les patients présentant une ischémie permanente chronique à la prise en charge étaient significativement plus à risque d'amputation que les patients présentant une ischémie d'effort symptomatique ($p < 0,001$).

LES ANTÉCÉDENTS D'AOMI :

Nous avons distingué d'une part les symptômes présentés par le patient au moment de l'inclusion et d'autre part les ATCD d'AOMI révolus (ATCD de revascularisation artérielle des membres inférieurs et/ou un ATCD d'amputation des membres inférieurs).

Le risque d'amputation est multiplié par 7,9 chez les patients présentant un ATCD d'AOMI, en analyse univariée. Dans notre cohorte, 1 patient sur 4 présentant des ATCD d'AOMI sera amputé au cours du suivi.

Nos résultats concordent avec ceux de nombreuses études qui retrouvent notamment l'ATCD d'amputation comme facteur de risque de nouvelle amputation ^(14,15,171-173).

La présence d'un ATCD d'AOMI est donc un facteur important à prendre en compte dans l'évaluation du risque d'amputation lors de la prise en charge initiale d'un patient diabétique.

LES LÉSIONS DOPPLER :

L'étude de l'impact de l'anatomie des lésions artérielles au doppler sur le risque d'amputation des membres inférieurs chez les patients diabétiques n'a fait l'objet d'aucune publication récente.

Nous avons mis en évidence dans nos analyses uni et multivariées que la présence de lésions artérielles significatives au doppler lors de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un doppler au début de leur suivi était prédictive de la survenue d'une amputation des membres inférieurs au cours du suivi, quels que soient la localisation et le nombre d'étages atteints.

En analyse univariée, il semble exister une tendance à un risque plus important d'amputation chez les patients présentant des lésions aorto-iliaques (8 fois plus de risque d'amputation en cas de lésion aorto-iliaque, 4 fois plus de risque chez les patients présentant des lésions du trépied fémoral et 4,5 fois plus en cas de lésion fémoro-poplitée vs les patients sans lésion).

En analyse multivariée, il persiste une tendance à un risque d'amputation plus élevé chez les patients présentant des lésions aorto-iliaques ou fémoro-poplitées.

Nous ne mettons pas en évidence de lien significatif entre la localisation des lésions artérielles ou le nombre d'étages atteints au doppler et la gravité des symptômes cliniques présentés par les patients diabétiques de type 2 suivis dans notre cohorte, symptomatiques sur le plan artériel et ayant bénéficié d'un doppler à l'inclusion.

Dans notre expérience, la rentabilité du doppler est intéressante. Chez les patients symptomatiques on retrouve des lésions significatives dans 80% des cas.

Globalement les circonstances cliniques dans lesquelles ont été réalisés les EDMIs sont en accord avec les indications de recours à cet examen complémentaire dans la population générale :

- Il y a plus de patients présentant des SF artériels dans le groupe EDMi+.
- Les patients présentant des SF artériels ou présentant des ATCD d'AOMI ont bénéficié d'EDMI dans respectivement 93% et 86% des cas.

On note également une proportion non négligeable (14,5%) de patients asymptomatiques présentant des lésions artérielles significatives au doppler dès le début du suivi. Et parmi ces patients asymptomatiques présentant des lésions :

- 25 ont été revascularisés au cours du suivi (18,5%). Parmi ces patients 17 (68%) sont indemnes d'amputation à la fin du suivi.
- 18 ont été amputés (13%) et parmi ces patients seulement 8 (44%) ont pu bénéficier d'une revascularisation préalable.

Tandis que chez les 791 patients asymptomatiques ne présentant pas de lésions :

- 29 ont été revascularisés au cours du suivi (3,7%).
- 28 ont été amputés au cours du suivi (3,5%).

Le rôle de la maladie artérielle périphérique dans les lésions du pied diabétique est souvent sous-estimé, car les symptômes ischémiques typiques sont moins fréquents chez les diabétiques atteints d'ischémie que chez les non-diabétiques. L'examen clinique du patient doit donc être associé à un examen d'imagerie afin de guider la prise en charge.

La présence d'une lésion artérielle significative au doppler est à prendre en compte dans la prédiction du risque d'amputation au cours du suivi, quelle que soit la localisation de la lésion, le nombre d'étages atteints et la symptomatologie du patient diabétique.

FACTEURS DE RISQUE D'AMPUTATION : ANALYSE DE NOS RÉSULTATS ANNEXES ET COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE :

Durée d'évolution du diabète :

La durée du diabète est un facteur de risque d'amputation fréquemment retrouvé dans la littérature ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁷⁾, notamment dans des études assez anciennes.

Dans notre étude, la durée du diabète n'est pas un facteur de risque d'amputation en analyse multivariée. D'autres études, dont la vaste étude de cohorte britannique UKPDS82 de Hayes et al. retrouvent des résultats similaires aux nôtres ^(14,158,159).

Les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge multidisciplinaire des patients diabétiques contribuent probablement à la suppression de ce facteur de risque. Un meilleur contrôle de la glycémie est obtenu grâce à l'évolution de l'efficacité des médicaments antidiabétiques.

Âge :

L'association de l'âge avec la survenue d'une amputation est variable selon les études, probablement en partie à cause de l'hétérogénéité des populations étudiées.

Nos résultats sont similaires à ceux des études de cohorte récente de Gurney et al.⁽¹⁵⁾ et de Hayes et al.⁽¹⁵⁸⁾ : l'âge n'est pas un facteur de risque prédictif d'amputation au cours du suivi dans nos analyses.

Tabac :

Selon la vaste étude de cohorte de Hippiusley-Cox et al. le risque d'amputation chez les diabétiques est 1,9 fois plus élevé chez les femmes et 1,3 fois plus élevé chez les hommes fumeurs comparativement aux diabétiques non-fumeurs ⁽¹⁵⁵⁾.

Mais selon d'autres auteurs, en accord avec les résultats de notre étude, le tabac n'est pas un facteur de risque d'amputation chez les diabétiques de type 2 ^(14,134,152,156,158,160,162).

IMC :

En accord avec les résultats de la littérature ^(155,158), l'IMC n'est pas associé au risque d'amputation dans notre étude.

Fréquence cardiaque :

Nous avons étudié cette variable dans notre analyse, car elle ressort comme facteur de risque de décès et de complications CV (coronaropathie, AVC, AIT) chez les patients diabétiques dans l'analyse de larges études de cohorte ^(158,198-201).

De plus, l'équipe de Hippiusley-Cox a retrouvé l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire comme facteur de risque d'amputation chez les patients diabétiques de type 2 ⁽¹⁵⁵⁾ et l'étude britannique UKPDS82 de Hayes a retrouvé la fréquence cardiaque et la fibrillation auriculaire comme facteurs de risque d'amputation ⁽¹⁵⁸⁾.

Dans notre étude nous n'avons pas étudié la fibrillation auriculaire, mais la fréquence cardiaque ne ressort pas comme facteur de risque d'amputation.

HbA1c :

De nombreuses études datant des années 90-2000 retrouvent une association progressive entre le taux d'HbA1c et le risque d'amputation ^(152,154,156,159,162,163).

Plus récemment plusieurs études retrouvent également cette association :

- La vaste étude de cohorte prospective américaine de Zhao et al. parue en 2013, analysant plus de 35 000 diabétiques ⁽¹⁶⁴⁾.
- L'étude de cohorte britannique UKPDS82 parue en 2013 ⁽¹⁵⁸⁾.
- L'étude de cohorte d'Hippisley-Cox et al. parue en 2015 ⁽¹⁵⁵⁾.
- Une importante méta-analyse publiée en 2010 synthétisant les résultats de 14 études avec 94.640 participants et 1.227 cas d'amputation. Elle rapportait un risque relatif d'amputation de 1,44 pour chaque augmentation d'1% de l'HbA1c ⁽¹⁶⁵⁾.
- Mohammedi et al. en 2016 retrouvaient le taux d'HbA1c comme facteur de risque d'évènement majeur touchant les membres inférieurs (critère composite comprenant l'amputation, l'ulcération chronique depuis > 6 semaines, la revascularisation artérielle des membres inférieurs ou le décès en rapport avec un évènement sur les membres inférieurs) ⁽¹³⁾.

De façon contradictoire, la vaste étude randomisée ADVANCE publiée en 2008 concluait que chez 11.140 diabétiques de type 2, le contrôle strict ou non de l'HbA1c n'avait pas d'influence sur le développement d'une AOMI, ni sur la nécessité de réaliser une revascularisation chirurgicale (fibrinolyse, angioplastie ou chirurgie conventionnelle) ou une amputation du membre inférieur ⁽¹⁶⁰⁾.

Dans notre étude, on ne retrouve pas d'influence du taux d'HbA1c sur le risque d'amputation. Le taux moyen d'HbA1c est de 7,6% chez les patients qui seront amputés au cours du suivi, vs 7,8% dans le groupe des patients indemnes d'amputation.

Perturbation du bilan lipidique :

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature ^(155,158). Le taux de LDL n'est pas un facteur de risque d'amputation chez les patients diabétiques de type 2 de notre cohorte.

Biomarqueurs de l'inflammation :

Dans notre étude les taux de marqueurs de l'inflammation TNFR1 α et ANGPTL2 sont des facteurs de risque d'amputation en analyse univariée ($p < 0,0001$), mais pas en analyse multivariée.

L'ANGPTL2 est une protéine pro-inflammatoire circulante en relation avec des pathologies inflammatoires chroniques telles que le diabète et l'athérosclérose.

Dans la littérature, le taux d'ANGPTL2 est un facteur prédictif d'évènements CV, de décès ⁽¹⁷⁰⁾ et d'amputation mineure ou majeure en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée chez les patients diabétiques ⁽¹⁴⁾. Tout ceci est en accord avec nos résultats.

Le TNFR1 est impliqué dans la physiopathologie des complications micro-vasculaires chez les diabétiques, notamment la néphropathie ^(168,169).

Une étude récente réalisée sur la cohorte SURDIAGENE a mis en évidence ce biomarqueur comme étant un facteur prédictif indépendant d'amputation majeure en analyse multivariée⁽¹⁴⁾. Contrairement au design de cette étude, nos analyses évaluent de façon concomitante les marqueurs biologiques de micro-angiopathie (tel que le taux de TNFR1) et les critères objectifs d'atteinte artérielle des membres inférieurs (lésions aux doppler, SF artériels).

Dans notre analyse, les marqueurs biologiques de micro-angiopathie disparaissent des variables significatives à l'issue de l'analyse multivariée au profit des marqueurs cliniques et échographiques d'atteinte artérielle.

Nos résultats suggèrent que la prise en compte des critères cliniques et échographiques d'atteinte artérielle des membres inférieurs est indispensable lorsqu'on étudie les facteurs de risque d'amputation non traumatique des membres inférieurs chez les patients diabétiques.

Micro-angiopathie diabétique :

La micro-angiopathie diabétique est un facteur de risque d'amputation des membres inférieurs dans la littérature ⁽¹³⁾ :

-Rétinopathie diabétique :

Dans de nombreuses études, la RD est un facteur de risque d'amputation ^(153,156,163,167).

Une étude récente analysant les patients de la cohorte SURDIAGENE et évaluant individuellement les facteurs de risque d'amputation mineure et majeure montre que la RD sévère est un facteur de risque indépendant d'amputation mineure en analyse multivariée ⁽¹⁴⁾.

Dans notre étude, la RD sévère est un facteur de risque d'amputation uniquement en analyse univariée. Dans notre analyse multivariée prenant en compte les signes fonctionnels artériels et la présence de lésions artérielles au doppler, la RD sévère ne ressort pas comme facteur de risque d'amputation. Ce résultat est cohérent avec les données de plusieurs études, dont l'étude de cohorte UKPDS82 ^(152,157,158).

-Néphropathie diabétique :

L'altération de la fonction rénale chez les diabétiques est un facteur de risque d'amputation dans plusieurs études ^(10,15,133,154,155).

Dans notre analyse univariée, la néphropathie diabétique est également reconnue comme étant un facteur de risque d'amputation. Une meilleure clairance est un facteur protecteur tandis qu'un ratio uACR plus élevé majore le risque d'amputation.

De la même façon que pour les autres éléments de la micro-angiopathie (RD, Biomarqueur TNFR1), la néphropathie diabétique n'est pas retenue comme étant un facteur de risque d'amputation dans notre analyse multivariée, probablement en raison de l'importance des éléments cliniques objectifs d'atteinte artérielle des membres inférieurs dans la survenue d'une amputation comparativement à l'atteinte rénale. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'analyse de la cohorte UKPDS82 ⁽¹⁵⁸⁾.

Macro-angiopathie hors membres inférieurs :

Dans la littérature, les atteintes athéromateuses carotidiennes^(15,133,153,156,158) ou coronariennes^(15,133,167) sont des facteurs de risque d'amputation.

Dans notre étude, la présence d'athérome carotidien et/ou coronarien n'est pas un facteur de risque d'amputation en analyse uni ou multivariée.

Cela suggère que l'amputation est directement liée à la présence de l'AOMI mais que l'athérome carotidien et/ou coronarien n'est pas le reflet fiable de l'atteinte athéromateuse aux membres inférieurs.

On retrouve les mêmes résultats dans l'analyse de la cohorte UKPDS82⁽¹⁵⁸⁾.

Traitements :

-IEC :

Les IEC font partie des thérapeutiques recommandées dans le traitement de l'HTA et de l'AOMI.

L'HTA est un facteur de risque d'amputation en analyse uni et multivariée.

Ce résultat peut expliquer qu'en analyse univariée les patients traités par IEC ont plus de risque d'amputation que les patients non traités ($p=0,044$).

-Aspirine :

Les patients traités par antiagrégant plaquettaire ont plus de risque d'amputation que les patients non traités dans notre étude ($p=0,004$).

Ceci est contradictoire avec les données de certaines études qui retrouvent un effet protecteur de l'aspirine sur la survenue d'une amputation⁽¹⁵²⁾.

Nos résultats peuvent s'expliquer par le nombre plus important de patients présentant des ATCD d'AOMI dans le groupe des patients amputés, or l'aspirine est un traitement recommandé dans l'AOMI.

FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE : ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS ET COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE :

Dans la population générale de la plupart des pays à revenu élevé les taux de mortalité dus aux maladies CV ont diminué grâce à une meilleure prévention primaire et secondaire ⁽²⁰²⁾.

Cependant, du fait de l'allongement de l'espérance de vie, de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et de la sédentarité, l'incidence du diabète de type 2 augmente à l'échelle mondiale. Ceci explique que la mortalité liée au diabète devrait progresser sur une pente ascendante au cours des prochaines décennies malgré les efforts de prévention entrepris ^(141,203).

De plus, chez les patients diabétiques, les maladies CV demeurent une cause majeure de décès avec des taux 2 à 4 fois supérieurs à ceux des patients non diabétiques ⁽²⁰³⁻²⁰⁷⁾.

Il nous a donc paru important d'identifier les facteurs de risque de mortalité CV chez les patients diabétiques de type 2 de notre cohorte.

A l'issue de notre analyse multivariée et conformément aux données de la littérature, nous avons identifié les facteurs de risques suivants :

- **La durée du diabète** ^(205,208,209).
- **La néphropathie diabétique** ^(158,209,210).
- **La présence d'une atteinte athéromateuse carotidienne ou coronarienne** ^(209,211,212).
- **La présence de SF artériels, notamment l'ischémie permanente chronique.**
- **La présence d'au moins une lésion artérielle au doppler quelle que soit la symptomatologie du patient, quel que soit le niveau de l'atteinte artérielle et quel que soit le nombre d'étages atteints.**

Notre étude a la particularité d'apporter des informations concernant l'impact des signes cliniques et échographiques d'AOMI recueillis à l'interrogatoire, à l'examen clinique et à l'examen échographique dès le début de la prise en charge, sur la survenue d'évènements majeurs tels que le décès de cause CV chez des patients diabétiques de type 2. À notre connaissance, aucune étude de cohorte prospective récente n'a évalué ces éléments.

A noter qu'une étude américaine parue en 2006 retrouvait une augmentation importante de la mortalité CV au cours des deux premières années suivant le dépistage du diabète, puis ce risque diminuait avec le temps, tandis que le risque de mortalité toutes causes confondues restait élevé et continu tout au long du suivi.

Les résultats de cette étude suggèrent que les effets néfastes à long terme de l'hyperglycémie et des lésions macro-vasculaires dues à l'athérosclérose pourraient ne pas être les principaux responsables d'un risque accru de décès de cause CV chez les diabétiques, tandis que l'exposition limitée à un environnement hyperglycémique semblerait avoir des effets importants ⁽²¹³⁾.

Concernant le sexe :

Les données de la littérature sont variables.

Selon la méta-analyse de Kanaya et al. et en accord avec les résultats de notre étude, il n'y a pas de différence significative du taux de mortalité CV entre les hommes et les femmes diabétiques⁽²¹⁴⁾.

La méta-analyse de Wang et al. retrouve au contraire un risque significativement plus élevé de mortalité CV chez les femmes diabétiques (mais aussi un risque plus élevé de coronaropathie, d'AVC et de mortalité toutes causes confondues) comparativement aux hommes diabétiques⁽²¹⁵⁾.

Concernant la PAS, l'IMC et les anomalies lipidiques :

Nos résultats sont concordants avec ceux de Taylor et al. (étude de cohorte britannique publiée en 2013). L'association entre le diabète et le risque de décès est indépendante de la PAS, de l'IMC et des taux de LDL⁽²⁰⁵⁾.

Concernant le tabac :

De façon étonnante nous retrouvons le tabagisme comme facteur protecteur de mortalité CV en analyse univariée. Ce résultat est difficile à expliquer et peut remettre en doute le moyen de relever cette variable dans notre cohorte, ce qui rend cette donnée peu fiable.

L'étude de Taylor et al. concluait que l'association entre le diabète et le risque de décès était largement indépendante du statut tabagique⁽²⁰⁵⁾.

Cependant une revue de la littérature réalisée en 2015 par Pan et al. a conclu que le tabagisme actif était associé à une augmentation significative des risques de mortalité totale et d'événements CV chez les patients diabétiques, l'arrêt du tabac étant associé à une réduction des risques. Ces résultats fournissent des preuves solides en faveur de la recommandation d'arrêt du tabac chez les patients diabétiques⁽²¹⁶⁾.

FACTEURS DE RISQUE DE REVASCULARISATION ARTÉRIELLE CHIRURGICALE DES MEMBRES INFÉRIEURS : ANALYSE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS ET COMPARAISON AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE :

A l'issue de l'analyse multivariée, les facteurs de risque de revasc MI prépondérants chez 934 patients diabétiques de type 2 suivis dans notre centre ayant bénéficié d'un EDMI à l'inclusion, sont :

- **Le sexe masculin.**
- **La présence de SF artériels.**
- **La présence de lésion artérielle au doppler, quel que soit le niveau de l'atteinte artérielle et quel que soit le nombre d'étages atteints.**

Les facteurs de la micro-angiopathie (RD, biomarqueurs, néphropathie diabétique) ne sont pas significativement associés au risque de revascularisation chirurgicale des membres inférieurs dans notre analyse multivariée. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude réalisée par l'équipe de Mohammedi sur la cohorte de patients diabétiques de type 2 ADVANCE⁽¹³⁾. Cela confirme que la micro-angiopathie n'influence pas la décision de revascularisation, dont le principal intérêt est de traiter la macro-angiopathie localisée aux membres inférieurs.

De façon attendue et conformément aux recommandations de bonne pratique, les revascularisations chirurgicales des membres inférieurs sont réalisées chez des patients présentant des symptômes cliniques d'AOMI et présentant des lésions artérielles au doppler.

Même si on constate sur les deux dernières décennies une augmentation globale des procédures de revascularisation accompagnant l'émergence de nouvelles techniques chirurgicales et de nouveaux dispositifs médicaux (notamment en chirurgie endovasculaire)⁽²¹⁷⁻²¹⁹⁾, l'examen de la littérature nous indique que le taux d'intervention est encore trop faible chez les patients à risque d'amputation.

Une étude de cohorte rétrospective allemande ayant analysé 41.882 patients hospitalisés pour AOMI entre 2009 et 2011, a rapporté qu'au cours d'un suivi moyen de 3 ans 7.825 patients ont été amputés et 10.880 sont décédés⁽²²⁰⁾.

Parmi les 4 298 patients amputés atteints d'ischémie permanente chronique : 44% n'ont pas bénéficié d'artériographie diagnostique avant l'amputation et 37% n'ont bénéficié d'aucune artériographie ou revascularisation au cours des 24 mois précédents.

Au total 49% des patients de cette cohorte souffraient d'ischémie permanente chronique. Ils ont généré à eux seuls 65% des coûts hospitaliers (141 millions €) et 56% des coûts liés au suivi (336 millions €).

D'autres rapports corroborent ces constatations⁽²²¹⁻²²⁴⁾.

Une étude américaine a révélé que sur 20.464 patients amputés, 54% n'ont bénéficié d'aucune procédure vasculaire (artériographie diagnostique ou thérapeutique) avant l'amputation⁽²²²⁾.

Dans l'étude de cohorte EURODIABE, moins de 50% des patients présentant un diabète et un IPS <0,5 ont bénéficié d'une évaluation vasculaire adéquate et une revascularisation satisfaisante⁽²²¹⁾.

Il faut donc insister sur le développement des procédures chirurgicales de sauvetage de membre conformément aux recommandations car les preuves scientifiques en faveur de ces interventions sont majeures ^(20,22,41), tout en sachant que le sauvetage de membre après revascularisation chez les patients diabétiques reste un objectif difficile à atteindre ⁽²²⁴⁾. Une méta-analyse récente rapporte que malgré l'utilisation des derniers dispositifs médicaux à disposition (ballons d'angioplastie à élution médicamenteuse) les résultats des procédures endovasculaires réalisées chez les patients diabétiques sont moins bons que chez patients non diabétiques ⁽²²⁵⁾.

LIMITES DE NOTRE ÉTUDE :

Notre cohorte est constituée en grande partie de patients caucasiens, nos résultats ne sont pas applicables aux autres ethnies.

Plusieurs travaux mettent en évidence des variations inter-ethniques, avec notamment un risque d'amputation deux fois plus élevé chez les diabétiques noirs afro-américains comparativement aux diabétiques blancs ⁽²²⁶⁾.

Même si ces différences ont tendance à s'estomper grâce aux mesures de lutte contre les disparités de prise en charge et contre les inégalités sociales ^(227,228) cela ne permet pas de les supprimer totalement. Le risque d'amputation demeure plus élevé dans la population noire souffrant d'AOMI après appariement sur le statut socio-économique ⁽²²⁹⁾.

Notre cohorte est constituée de patients recrutés en milieu hospitalier. Cette population de diabétiques est potentiellement différente de la population suivie en ville, même si les taux d'amputations que nous avons constatés sont proches de ceux des études précédentes sur le sujet ⁽¹⁶²⁾.

Notre étude consistait en une évaluation de l'impact des lésions artérielles significatives au doppler sur le risque d'amputation. Nous avons donc sélectionné pour notre analyse les 1051 patients ayant bénéficié d'un doppler.

Or la population des patients diabétiques ayant bénéficié d'un EDMI révèle que ces patients sont différents des patients qui n'en ont pas eu. Ils sont notamment plus à risque de survenue des événements constituant nos critères de jugements.

Nos résultats ne s'appliquent qu'aux patients diabétiques de type 2 ayant été sélectionnés par le corps médical pour bénéficier d'un doppler. Cet examen a pu être prescrit de façon spécifique (en lien avec des symptômes, ou en lien avec un terrain à risque) ou de façon systématique.

Plusieurs études ont identifié la neuropathie diabétique comme facteur de risque d'amputation ^(10,134,153,162). L'une des limites de la cohorte SURDIAGENE est l'absence de recueil de données sur la neuropathie diabétique dans le suivi des patients. On retrouve cette lacune dans de nombreuses études de cohorte prospectives récentes centrées sur la population de patients diabétiques ^(15,155,158).

CONCLUSION

L'augmentation rapide de la prévalence mondiale du diabète de type 2 est préoccupante et aura probablement un impact significatif sur l'incidence et la prévalence futures de l'AOMI, des lésions neuro-ischémiques du pied diabétique, ainsi que sur leurs résultats morbides.

Il est reconnu que les patients diabétiques présentent un risque d'amputation plus élevé comparativement aux patients non diabétiques. Cela est associé à des conséquences socio-économiques importantes à l'échelle individuelle et collective.

Nous avons étudié l'influence de facteurs micro et macro-vasculaires cliniques, biologiques et échographiques sur la survenue d'une amputation des membres inférieurs au cours d'un suivi médian de 7 ans, sur une cohorte prospective hospitalière de 1051 patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un EDM1 au début de leur prise en charge.

Sur les 1051 patients analysés 7% ont été amputés au cours du suivi.

Les facteurs de risque d'amputation identifiés après analyse multivariée sont : le sexe masculin, l'augmentation des chiffres tensionnels, la présence de SF artériels (notamment l'ischémie permanente chronique) et la présence d'au moins une lésion artérielle au doppler (indépendamment de la gravité de la symptomatologie clinique, de la localisation de la lésion et du nombre d'étages atteints).

Nous avons identifié 101 patients symptomatiques présentant des lésions artérielles significatives au doppler dès le début de leur suivi. Les revascularisations artérielles des membres inférieurs (endovasculaires ou conventionnelles) ont été peu réalisées : 32% des patients symptomatiques en ont bénéficié et seulement 27% des patients en ischémie permanente chronique.

Nous avons identifié par ailleurs une proportion non négligeable de patients asymptomatiques présentant des lésions artérielles significatives au doppler (14,5%). Malgré leur statut asymptomatique, ces patients ont été revascularisés et amputés dans respectivement 18,5% et 13% des cas.

L'intérêt du dépistage clinique et échographique précoce de l'AOMI chez les patients diabétiques de type 2 semble donc essentiel, y compris chez les patients asymptomatiques.

Une approche multidisciplinaire avec une coordination entre endocrinologues, angiologues et chirurgiens vasculaires doit être systématiquement mise en œuvre.

Un autre résultat notable de notre travail est l'absence d'association significative entre le risque d'amputation et les marqueurs de micro-angiopathie, probablement en raison de l'analyse conjointe des variables cliniques et échographiques d'atteinte artérielle des membres inférieurs qui apparaissent comme des facteurs de risque majeurs d'amputation chez nos patients diabétiques de type 2.

Nos résultats suggèrent que les éléments cliniques et échographiques de l'AOMI sont indispensables à prendre en compte lorsqu'on étudie les facteurs de risque d'amputation chez les patients diabétiques de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851–906.
2. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013 Oct;382(9901):1329–40.
3. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):453–61.
4. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 Oct 3;286(13):1599–606.
5. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Ferrucci L, Liu K, Liao Y, et al. Baseline functional performance predicts the rate of mobility loss in persons with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 4;50(10):974–82.
6. Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the united states: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Mar 1;89(3):422–9.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016 09;387(10027):1513–30.
8. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 Apr 24;116(9):1509–26.
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*. 2001 Aug;24(8):1433–7.
10. Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete>
11. Gottsäter A. Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2006 Nov;32(5):478–83.
12. Holman N, Young RJ, Jeffcoate WJ. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1919–25.
13. Mohammadi 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*. 2016 Oct;39(10):1796–803.
14. Schneider F, Saulnier P-J, Gand E, Desvergnès M, Lefort N, Thorin E, et al. Influence of micro- and macro-vascular disease and Tumor Necrosis Factor Receptor 1 on the level of lower-extremity amputation in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 08;17(1):81.
15. Gurney JK, Stanley J, York S, Rosenbaum D, Sarfati D. Risk of lower limb amputation in a national prevalent cohort of patients with diabetes. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):626–35.
16. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Mar 20;125(11):1449–72.
17. Aboyans V, Sevestre M-A, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. [Epidemiology of lower extremity artery disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2018 Jan;47(1):38–46.
18. ameli.fr - Rapports Charges et produits pour les années 2018 et 2019 [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charges-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charges-et-produits-pour-2018-et-2019/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2019.php>
19. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(1):S5–67.
20. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40.
21. 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*. 2002 May;25(5):894–9.
22. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018 Mar 1;55(3):305–68.
23. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Goff DC, et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. 2007 Feb 1;45(2):319–27.
24. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012 Oct 24;308(16):1660–7.

25. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol*. 2001 Apr 1;153(7):666–72.
26. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):145-158.e21.
27. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015 Sep 29;351:h4865.
28. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep;48(6):1190–7.
29. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2934–8.
30. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):837–45.
31. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, Mukamal KJ, Djousse L, Ziemann SJ, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 2011 Nov 1;174(9):1036–43.
32. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2623–9.
33. Stone PA, Yacoub M. Inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease. *Semin Vasc Surg*. 2014 Dec;27(3–4):148–51.
34. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(3):354–62.
35. Lowe G D, Fowkes F G, Dawes J, Donnan P T, Lennie S E, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 1993 Jun 1;87(6):1915–20.
36. Chuang Y-W, Yu M-C, Lin C-L, Yu T-M, Shu K-H, Huang S-T, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2016 Jan;115(2):439–45.
37. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*. 1954 Dec;21(5–6):499–533.
38. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg*. 1986 Jul;4(1):80–94.
39. Haute Autorité de Santé - ALD n°3 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_534760/fr/ald-n3-artériopathie-oblitérante-des-membres-inférieurs
40. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):3026–49.
41. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 21;47(6):1239–312.
42. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1642-1651.e3.
43. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005 Dec 3;366(9501):1925–34.
44. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, Goodney PP, McPhee JT, Hevelone ND, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013 Oct;58(4):949–56.
45. Kuoppala M, Franzén S, Lindblad B, Acosta S. Long-term prognostic factors after thrombolysis for lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008 Jun 1;47(6):1243–50.
46. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2004 Feb 1;39(2):351–6.
47. Wassel CL, Loomba R, Ix JH, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH. Family History of Peripheral Artery Disease is associated with Prevalence and Severity of Peripheral Artery Disease: The San Diego Population Study (SDPS). *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 20;58(13):1386–92.
48. Khaleghi M, Isseh IN, Bailey KR, Kullo IJ. Family history as a risk factor for peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2014 Sep 15;114(6):928–32.

49. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Mar 10;379(9819):905–14.
50. Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou J-P, Galinier M, Boccalon H, Hanai-BROUTIN H, et al. Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention. *Am Heart J*. 2009 Nov;158(5):845–51.
51. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013 Apr;29(4):492–8.
52. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, Lin JS. Screening for Peripheral Artery Disease Using the Ankle-Brachial Index: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 10;320(2):184–96.
53. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2011 Jan;41(1):110–6.
54. Tribout L. TcPO2 et pression du gros orteil : mode d'emploi. /data/revues/03980499/v36i2/S0398049911000692/ [Internet]. 2011 Feb 25 [cited 2019 Jun 22]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/282398>
55. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007 May;11(20):iii–iv, xi–xiii, 1–184.
56. Long A, Beuzon S, Xerri B. Échographie-doppler artérielle des membres inférieurs et index de pression à la cheville. /data/revues/03980499/00280001/36/ [Internet]. 2008 Mar 20 [cited 2019 Jun 9]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/124862#bib2>
57. Benhamou AC, Dadon M, Emmerich J, Fontaine P, Got I, Guillausseau PJ, et al. [Arteriopathy of the lower limb in the diabetic patient. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the study of Diabetes and Metabolic Diseases)]. *Diabetes Metab*. 1997 Dec;23(6):541–8.
58. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dec 11;126(24):2890–909.
59. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):415–24.
60. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—a meta-analysis. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):67–77.
61. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007 Jun 16;334(7606):1257.
62. Clément O, Faye N, Fournier L, Siauve N, Frija G. [Kidney and iodinated and gadolinium-based contrast agents]. *J Radiol*. 2011 Apr;92(4):291–8.
63. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB, International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564–70.
64. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 7;153(5):325–34.
65. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Puggioni A, Shiferson A, Tran V, et al. Limitations of and Lessons Learned from Clinical Experience of 1,020 Duplex Arteriography. *Vascular*. 2008 Jun 1;16(3):147–53.
66. Biancari F, Salenius J-P, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnavasc registry study. *World J Surg*. 2007 Jan;31(1):217–25; discussion 226-227.
67. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg*. 2008 Dec;48(6):1464–71.
68. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg*. 2010 May 1;51(5):525-68S.
69. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013 May;57(5):1186–95.
70. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIfI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan 1;59(1):220-234.e2.
71. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review. *Diabet Med*. 2010;27(1):4–14.

72. Charbonnel B, Bouhanick B, Le Feuvre C. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Diabetes Metab.* 2004 Apr 1;30(2, Part 2):2S9–24.
73. Hinchliffe RJ, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Friederichs S, Fiedrichs S, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:179–217.
74. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1698-1705.e1.
75. Almasri J, Adusumalli J, Asi N, Lakis S, Alsawas M, Prokop LJ, et al. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):624–33.
76. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40(2):113–141.
77. Attinger CE, Evans KK, Bulan E, Blume P, Cooper P. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun;117(7 Suppl):261S-293S.
78. Shishebor MH. Acute and critical limb ischemia: when time is limb. *Cleve Clin J Med.* 2014 Apr;81(4):209–16.
79. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Ikeoka K, Okamoto S, Dohi T, et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2010 May 1;75(6):830–6.
80. Kret MR, Cheng D, Azarbal AF, Mitchell EL, Liem TK, Moneta GL, et al. Utility of direct angiosome revascularization and runoff scores in predicting outcomes in patients undergoing revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014 Jan;59(1):121–8.
81. Azuma N, Uchida H, Kokubo T, Koya A, Akasaka N, Sasajima T. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2012 Mar;43(3):322–8.
82. Sumpio BE, Forsythe RO, Ziegler KR, van Baal JG, Lepantalo MJA, Hinchliffe RJ. Clinical implications of the angiosome model in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 2013 Sep;58(3):814–26.
83. Biancari F, Juvonen T. Angiosome-targeted lower limb revascularization for ischemic foot wounds: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2014 May;47(5):517–22.
84. Chae KJ, Shin JY. Is Angiosome-Targeted Angioplasty Effective for Limb Salvage and Wound Healing in Diabetic Foot? : A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2016 juil;11(7):e0159523.
85. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B, Guideline Development Group. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012 Aug 8;345:e4947.
86. Swaminathan A, Vemulapalli S, Patel MR, Jones WS. Lower extremity amputation in peripheral artery disease: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:417–24.
87. Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J, et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J.* 2013 May;165(5):809–15, 815.e1.
88. Peacock JM, Keo HH, Duval S, Baumgartner I, Oldenburg NC, Jaff MR, et al. The incidence and health economic burden of ischemic amputation in Minnesota, 2005-2008. *Prev Chronic Dis.* 2011 Nov;8(6):A141.
89. Cruz CP, Eidt JF, Capps C, Kirtley L, Moursi MM. Major lower extremity amputations at a Veterans Affairs hospital. *Am J Surg.* 2003 Nov;186(5):449–54.
90. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink M-L, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1158–65.
91. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 1996 May;11(4):402–8.
92. Fallon JM, Goodney PP, Stone DH, Patel VI, Nolan BW, Kalish JA, et al. Outcomes of lower extremity revascularization among the hemodialysis-dependent. *J Vasc Surg.* 2015 Nov;62(5):1183-91.e1.
93. Arvela E, Söderström M, Albäck A, Aho P-S, Tikkanen I, Lepantalo M. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) as a predictor of outcome after infrainguinal bypass in patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2008 Jul;36(1):77–83.
94. Mellitus* TEC on the D and C of D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997 Jul 1;20(7):1183–97.
95. *Traité de diabétologie (2^e Éd.), sous la direction d'André GRIMALDI - Pages liminaires* [Internet]. calameo.com. [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://www.calameo.com/read/0012821367a666d53f97d>
96. Haute Autorité de Santé - Principes de dépistage du diabète de type 2 [Internet]. [cited 2019 Jun 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464100/fr/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2
97. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4–14.
98. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html
99. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France / 2010 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jun 21]. Available from:

- <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France>
100. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311–21.
 101. Masson E. O96 Prévalence du diabète et relations avec les caractéristiques socioéconomiques et le pays d'origine, selon l'enquête décennale Santé 2002-2003 [Internet]. EM-Consulte. [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/246265/article/o96-prevalence-du-diabete-et-relations-avec-les-ca>
 102. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. /data/revues/12623636/0026SUP6/11/ [Internet]. 2008 Feb 17 [cited 2019 Jun 20]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/79957>
 103. RAPPORT MONDIAL SUR LE DIABÈTE - PDF [Internet]. [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://docplayer.fr/47188794-Rapport-mondial-sur-le-diabete.html>
 104. Nutrition et santé / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante>
 105. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2012 [cited 2019 Jun 22]. Available from: <https://presse.inserm.fr/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/4614/>
 106. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393–403.
 107. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1343–50.
 108. ENNS : étude nationale nutrition santé / Enquêtes et études / Nutrition et santé / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jun 22]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>
 109. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Castetbon K, Fagot-Campagna A. O68 - Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74 ans résidant en France métropolitaine. Étude nationale nutrition santé, 2006-2007. /data/revues/12623636/003500S1/18/ [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2019 Jun 20]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/203687>
 110. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999 [cited 2019 Jun 20]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
 111. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005 Mar 1;115(3):485–91.
 112. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biaisque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008 Jan;25(1):58–64.
 113. Balkau B, Sapinho D, Petrella A, Mhamdi L, Cailleau M, Arondel D, et al. Prescreening tools for diabetes and obesity-associated dyslipidaemia: comparing BMI, waist and waist hip ratio. The D.E.S.I.R. Study. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Mar;60(3):295–304.
 114. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(Suppl 1):S62–9.
 115. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):421–31.
 116. Conrad MC. Large and small artery occlusion in diabetics and nondiabetics with severe vascular disease. *Circulation.* 1967 Jul;36(1):83–91.
 117. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, et al. Vascular Involvement in Diabetic Subjects with Ischemic Foot Ulcer: A New Morphologic Categorization of Disease Severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Apr;33(4):453–60.
 118. Feen CVD, Neijens FS, Kanters SDJM, Mali WPTM, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(5):366–70.
 119. Ciavarella A, Silletti A, Mustacchio A, Gargiulo M, Galaverni MC, Stella A, et al. Angiographic evaluation of the anatomic pattern of arterial obstructions in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Diabete Metab.* 1993 Dec;19(6):586–9.
 120. Aboyans V, Desormais I, Lacroix P, Salazar J, Criqui MH, Laskar M. The general prognosis of patients with peripheral arterial disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 2;55(9):898–903.
 121. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, Mantero M, et al. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2006 Nov;32(5):484–90.
 122. 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.

123. 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*. 2006 Mar;29(3):575–80.
124. 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*. 2016 Dec;39(12):2270–7.
125. Brownrigg JRW, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrudge R, Mills JL, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:119–27.
126. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):113–20.
127. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk*. 1994 Dec;1(4):333–9.
128. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):217–28.
129. 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*. 2007 Jan;50(1):18–25.
130. Beckert S, Witte M, Wicke C, Königsrainer A, Coerper S. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):988–92.
131. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1784–7.
132. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747–55.
133. Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson K-F, Apelqvist J. Outcome of Ischemic Foot Ulcer in Diabetic Patients Who Had no Invasive Vascular Intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jul 1;46(1):110–7.
134. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 15;117(2):97–105.
135. Apelqvist J, Agardh CD. The association between clinical risk factors and outcome of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992 Oct;18(1):43–53.
136. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, La Placa S, Di Sciacca R, Fernandez P, et al. Ischemic stroke in patients with diabetic foot. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2007 Sep;26(3):266–9.
137. DeRubertis BG, Pierce M, Ryer EJ, Trocciola S, Kent KC, Faries PL. Reduced primary patency rate in diabetic patients after percutaneous intervention results from more frequent presentation with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2008 Jan;47(1):101–8.
138. Reekers JA. Interventional radiology in the diabetic lower extremity. *Med Clin North Am*. 2013 Sep;97(5):835–45.
139. Xiao L, Huang D, Tong J, Shen J. Efficacy of endoluminal interventional therapy in diabetic peripheral arterial occlusive disease: a retrospective trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Feb 28;11:17.
140. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 1997 Aug;14(2):91–5.
141. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1514–23.
142. Price P. The diabetic foot: quality of life. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Aug 1;39 Suppl 2:S129-131.
143. Hoffstad O, Mitra N, Walsh J, Margolis DJ. Diabetes, lower-extremity amputation, and death. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1852–7.
144. Icks A, Scheer M, Morbach S, Genz J, Haastert B, Giani G, et al. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients after major lower extremity amputation: survival in a population-based 5-year cohort in Germany. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1350–4.
145. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg*. 2016 Jun;55(3):591–9.
146. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: From ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016 Oct;13(5):892–903.
147. Fortington LV, Geertzen JHB, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2013 Jul;46(1):124–31.
148. Hoffmann F, Claessen H, Morbach S, Waldeyer R, Glaeske G, Icks A. Impact of diabetes on costs before and after major lower extremity amputations in Germany. *J Diabetes Complications*. 2013 Oct;27(5):467–72.
149. Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg [Internet]*. 2014 Oct 24;14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4218993/>
150. Miner A, Kirsner RS. Diabetic control affects healing rates in neuropathic and vasculopathic patients. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):1962.

151. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc.* 2008 Dec;*98*(6):489–93.
152. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1999 Jun *1*;22(6):951–9.
153. Lai Y-J, Hu H-Y, Lin C-H, Lee S-T, Kuo S-C, Chou P. Incidence and risk factors of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes in Taiwan, 2001-2010. *J Diabetes.* 2015 Mar;*7*(2):260–7.
154. Wirth RB, Marfin AA, Grau DW, Helgeson SD. Prevalence and risk factors for diabetes and diabetes-related amputations in American Indians in southern Arizona. *Diabetes Care.* 1993 Jan;*16*(1):354–6.
155. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of blindness and lower limb amputation in patients with diabetes: cohort study. *BMJ.* 2015 Nov *11*;351(nov11 1):h5441–h5441.
156. Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes Care.* 1995 Apr;*18*(4):509–16.
157. Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population. *Arch Intern Med.* 1992 Mar;*152*(3):610–6.
158. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia.* 2013 Sep;*56*(9):1925–33.
159. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, Okada N, Matsushita T. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Mar;*71*(3):272–9.
160. 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.* 2008 Jun *12*;358(24):2560–72.
161. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug *12*;321(7258):412–9.
162. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Risk Factors Predicting Lower Extremity Amputations in Patients With NIDDM. *Diabetes Care.* 1996 Jun *1*;19(6):607–12.
163. Chaturvedi N, Stevens LK, Fuller JH, Lee ET, Lu M. Risk factors, ethnic differences and mortality associated with lower-extremity gangrene and amputation in diabetes. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001 Sep;*44* Suppl 2:S65-71.
164. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Heymsfield SB, et al. HbA1c and lower-extremity amputation risk in low-income patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Nov;*36*(11):3591–8.
165. 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.* 2010 May;*53*(5):840–9.
166. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 1998 Sep *12*;352(9131):837–53.
167. Rodrigues BT, Vangaveti VN, Malabu UH. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Lower Limb Amputation: A Clinic-Based Case Control Study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5941957.
168. Nguyen DV, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol.* 2012;*3*:170.
169. Baker NL, Hunt KJ, Stevens DR, Jarai G, Rosen GD, Klein RL, et al. Association Between Inflammatory Markers and Progression to Kidney Dysfunction: Examining Different Assessment Windows in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;*41*(1):128–35.
170. Gellen B, Thorin-Trescases N, Sosner P, Gand E, Saulnier P-J, Ragot S, et al. ANGPTL2 is associated with an increased risk of cardiovascular events and death in diabetic patients. *Diabetologia.* 2016;*59*(11):2321–30.
171. Tseng C-L, Rajan M, Miller DR, Hawley G, Crystal S, Xie M, et al. Use of administrative data to risk adjust amputation rates in a national cohort of medicare-enrolled veterans with diabetes. *Med Care.* 2005 Jan;*43*(1):88–92.
172. Shah SK, Bena JF, Allemang MT, Kelso R, Clair DG, Vargas L, et al. Lower extremity amputations: factors associated with mortality or contralateral amputation. *Vasc Endovascular Surg.* 2013 Nov;*47*(8):608–13.
173. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation. *Diabetes Care.* 2006 Mar;*29*(3):566–70.
174. Leggetter S, Chaturvedi N, Fuller JH, Edmonds ME. Ethnicity and risk of diabetes-related lower extremity amputation: a population-based, case-control study of African Caribbeans and Europeans in the United kingdom. *Arch Intern Med.* 2002 Jan *14*;162(1):73–8.
175. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications.* 2014 Oct;*28*(5):632–8.
176. Salaun P, Desormais I, Lapébie F-X, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort. *Angiology.* 2018 Aug *16*;3319718793566.

177. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G, et al. Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):625–30.
178. Hadjadj S, Fumeron F, Roussel R, Saulnier P-J, Gallois Y, Ankotche A, et al. Prognostic value of the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene in type 2 diabetic subjects: results from the Non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril (DIABHYCAR), Diabete de type 2, Nephropathie et Genetique (DIAB2NEPHROGENE), and Survie, Diabete de type 2 et Genetique (SURDIAGENE) studies. *Diabetes Care*. 2008 Sep;31(9):1847–52.
179. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604–12.
180. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jan 22;355(9200):253–9.
181. Amin L, Shah BR, Bierman AS, Lipscombe LL, Wu CF, Feig DS, et al. Gender differences in the impact of poverty on health: disparities in risk of diabetes-related amputation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014 Nov;31(11):1410–7.
182. Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST. Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life*. 2008;60(6):376–82.
183. Louis XL, Raj P, Chan L, Zieroth S, Netticadan T, Wigle JT. Are the cardioprotective effects of the phytoestrogen resveratrol sex-dependent? 1. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019 Jun;97(6):503–14.
184. Hak AE, Witteman JCM, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3632–9.
185. Kiechl S, Willeit J, Bonora E, Schwarz S, Xu Q. No association between dehydroepiandrosterone sulfate and development of atherosclerosis in a prospective population study (Bruneck Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Apr;20(4):1094–100.
186. Thijs L, Fagard R, Forette F, Nawrot T, Staessen JA. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases? A review of prospective and retrospective studies. *Acta Cardiol*. 2003 Oct;58(5):403–10.
187. Travison TG, O'Donnell CJ, Bhasin S, Massaro JM, Hoffmann U, Vasani RS, et al. Circulating Sex Steroids and Vascular Calcification in Community-Dwelling Men: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2160–7.
188. Madhu SV, Aslam M, Aiman AJ, Siddiqui A, Dwivedi S. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 Feb;21(1):31–7.
189. Hitsumoto T. Clinical Impact of Blood Testosterone Concentration on Cardio-Ankle Vascular Index in Female Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiol Res*. 2019 Feb;10(1):9–17.
190. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1906–11.
191. Webb CM, Adamson DL, de Zeigler D, Collins P. Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999 Feb 1;83(3):437–9, A9.
192. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1690–6.
193. Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, Webb CM, Hayward CS, Collins P. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 15;85(2):269–72.
194. Jones RD, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Low Levels of Endogenous Androgens Increase the Risk of Atherosclerosis in Elderly Men: Further Supportive Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar 1;88(3):1403–5.
195. Arnold Arthur P., Cassis Lisa A., Eghbali Mansoureh, Reue Karen, Sandberg Kathryn. Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 May 1;37(5):746–56.
196. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 15;37(4):975–84.
197. 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*. 2001 Dec;24(12):2107–14.
198. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008 Jun 26;336(7659):1475–82.
199. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2920–5.
200. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1996 Apr;131(4):790–5.
201. Hillis GS, Woodward M, Rodgers A, Chow CK, Li Q, Zoungas S, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1283–90.
202. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart Br Card Soc*. 2002 Aug;88(2):119–24.

203. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019 Jan 1;62(1):3–16.
204. Abi Khalil C, Roussel R, Mohammadi K, Danchin N, Marre M. Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Jun;19(3):374–81.
205. Taylor KS, Heneghan CJ, Farmer AJ, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2366–71.
206. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in Cardiovascular Complications of Diabetes. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2495–9.
207. Raghavan S, Vassy JL, Ho Y, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2019 Feb 19;8(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405678/>
208. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Wilson PWF, Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):704–8.
209. An Y, Zhang P, Wang J, Gong Q, Gregg EW, Yang W, et al. Cardiovascular and All-Cause Mortality Over a 23-Year Period Among Chinese With Newly Diagnosed Diabetes in the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2015 Jul 1;38(7):1365–71.
210. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess Mortality among Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1720–32.
211. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, et al. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):331–9.
212. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
213. Smith NL, Barzilay JI, Kronmal R, Lumley T, Enquobahrie D, Psaty BM. New-Onset Diabetes and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2006 Sep 1;29(9):2012–7.
214. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12;162(15):1737–45.
215. Wang H, Ba Y, Cai R-C, Xing Q. Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019 Jul 17;9(7):e024935.
216. Pan A, Wang Y, Talaie M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*. 2015 Nov 10;132(19):1795–804.
217. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med Lond Engl*. 2008 Aug;13(3):281–91.
218. Liistro F, Angioli P, Porto I, Ricci L, Ducci K, Grotti S, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: the DEBATE-ISR study. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2014 Feb;21(1):1–8.
219. Torii S, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. IN.PACT™ Admiral™ drug-coated balloons in peripheral artery disease: current perspectives. *Med Devices Auckl NZ*. 2019;12:53–64.
220. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015 Apr 14;36(15):932–8.
221. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008 Jun;25(6):700–7.
222. Goodney PP, Travis LL, Nallamothu BK, Holman K, Suckow B, Henke PK, et al. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):94–102.
223. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(34):2706–14.
224. Chang T-Y, Shieh S-J. Revascularization Surgery: Its Efficacy for Limb Salvage in Diabetic Foot. *Ann Plast Surg*. 2016 Mar;76 Suppl 1:S13-18.
225. Caradu C, Lakhlifi E, Colacchio EC, Midy D, Bérard X, Poirier M, et al. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*. 2019 Sep 1;70(3):981-995.e10.
226. Goldberg JB, Goodney PP, Cronenwett JL, Baker F. The effect of risk and race on lower extremity amputations among Medicare diabetic patients. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1663–8.
227. Harris CM, Albaeni A, Thorpe RJ, Norris KC, Abougergi MS. Racial factors and inpatient outcomes among patients with diabetes hospitalized with foot ulcers and foot infections, 2003-2014. *PloS One*. 2019;14(5):e0216832.
228. Girijala RL, Bush RL. Review of Socioeconomic Disparities in Lower Extremity Amputations: A Continuing Healthcare Problem in the United States. *Cureus*. 2018 Oct 5;10(10):e3418.
229. Arya S, Binney Z, Khakharia A, Brewster LP, Goodney P, Patzer R, et al. Race and Socioeconomic Status Independently Affect Risk of Major Amputation in Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018 12;7(2).

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le taux d'amputation chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) demeure élevé, et engendre de lourdes conséquences économiques et sociales.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence des variables, issues de la macro-angiopathie et de la micro-angiopathie, prédictives d'amputation des membres inférieurs (MI) chez des patients DT2.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons analysé les données de la cohorte prospective SURDIAGENE mono-centrique de 1051 DT2 inclus entre 2001 et 2012. Le critère de jugement principal était la survenue d'une amputation des MI. La macro-angiopathie était définie par la présence de signes fonctionnels (SF) artériels ou échographiques d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Les SF artériels étaient l'ischémie d'effort et l'ischémie permanente chronique (IPC). Les signes échographiques étaient la présence d'au moins une lésion hémodynamiquement significative au doppler, avec une analyse en fonction du niveau de la lésion (aorto-iliaque, trépied fémoral, ou fémoro-poplité) et du nombre d'étages atteints. La micro-angiopathie était définie par la présence d'une néphropathie diabétique et/ou d'une rétinopathie diabétique. Des biomarqueurs de l'inflammation (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNFR1) et Angiopoietin like-2 protein (ANGPTL2)) ont été inclus dans l'analyse. Nous avons réalisé une analyse univariée et multivariée des facteurs de risque d'amputation avec le modèle de Cox. Le seuil de significativité retenu était une valeur de $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Au cours d'un suivi médian de 7 ans, 75 patients (7%) ont subi une amputation des MI.

Les facteurs de risque d'amputation identifiés après analyse multivariée sont : le sexe masculin (HR 7,09 IC 95% [3,30-15,23] ; $p < 0,0001$), l'augmentation de la pression artérielle systolique (1,02 [1,00-1,03] ; $p = 0,0006$), la présence de SF artériels notamment l'IPC (5,78 [2,87-11,64] ; $p < 0,0001$) et la présence d'au moins une lésion artérielle au doppler indépendamment de la gravité des SF, du niveau de la lésion ($p < 0,0001$) et du nombre d'étages atteints ($p = 0,0007$).

Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le risque d'amputation et les marqueurs de micro-angiopathie.

CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'intérêt du dépistage clinique et échographique précoce de l'AOMI chez les patients DT2, y compris chez les patients asymptomatiques. Ces éléments sont indispensables à prendre en compte lorsqu'on étudie les facteurs de risque d'amputation des MI dans cette population.

MOTS-CLÉS

Amputation, Diabète de type 2, Facteurs de risque, Micro-angiopathie, Macro-angiopathie, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Échographie doppler artériel des membres inférieurs.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

