



**HAL**  
open science

# Artériopathie des membres inférieurs chez le patient vivant avec un diabète de type 2 : marqueurs du risque et impact des thérapeutiques

Laurence Teyssières Salle

## ► To cite this version:

Laurence Teyssières Salle. Artériopathie des membres inférieurs chez le patient vivant avec un diabète de type 2 : marqueurs du risque et impact des thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2024. Français. NNT : 2024LIMO0031 . tel-04689680

**HAL Id: tel-04689680**

**<https://theses.hal.science/tel-04689680>**

Submitted on 5 Sep 2024

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

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

Université de Limoges

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

UMR 1094 Inserm U270 IRD – EpiMaCT – Epidémiologie des maladies  
chroniques en zone tropicale

Thèse pour obtenir le grade de  
Docteur de l'Université de Limoges  
Biologie, Chimie, Santé

Présentée et soutenue par  
**Laurence TEYSSIERES-SALLE**

Le 12 juin 2024

## **Artériopathie des membres inférieurs chez le patient vivant avec un diabète de type 2 : marqueurs du risque et impact des thérapeutiques**

Thèse dirigée par les Professeurs Marie-Pierre TEISSIER et Victor ABOYANS, CHU Limoges, UMR 1094

JURY :

Président de Jury

M. le Professeur Jean-François GAUTIER, AP-HP, Hôpital Lariboisière, INSERM U1151, CNRS UMR 8253, IMMEDIAB

Rapporteurs

M. la Professeure Alessandra BURA-RIVIERE, UMR 1031, StromaLab, Université Toulouse III-Paul Sabatier

M. le Professeur Pierre GOURDY, CHU Toulouse, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, UMR1297

Examineurs

M. le Professeur Julien MAGNE, CHU Limoges, UMR 1094, EpiMaCT

M. le Docteur Jean-Philippe KEVORKIAN, AP-HP, Hôpital Lariboisière



*A Emma*

*Tout ce que l'Homme ignore n'existe pas pour lui. Donc, l'univers de chacun se résume à la  
taille de ses connaissances.*

**Albert Einstein**



## Remerciements

---

### **Au Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,**

Vous m'avez accompagnée toutes ces années dans ce parcours exigeant. Je n'oublie pas notre discussion lorsque je n'étais qu'une étudiante en médecine dans votre service. Merci d'avoir cru en moi, en particulier dans les moments les plus difficiles. Chaque jour, j'essaie d'être digne de la confiance que vous m'accordez.

### **Au Professeur Victor ABOYANS,**

Au fil des années, nous avons créé une dynamique autour de l'axe cardio-métabolisme, qui, je l'espère, va prendre de l'ampleur. Soyez assuré de toute ma reconnaissance pour l'aide que vous m'accordez et l'expérience que vous me faites partager. J'apprends chaque jour à vos côtés.

### **Au Professeur Jean-François GAUTIER,**

Je ne sais comment vous exprimer ma gratitude pour ces années de clinicat si riches et la confiance que vous m'accordez. Vous êtes un modèle pour moi, tant sur le plan clinique que recherche. J'essaie, chaque jour, d'être à la hauteur des attentes que vous avez placées en moi.

### **Au Professeur Pierre GOURDY,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être rapporteur pour cette thèse et de prendre part à vos activités de recherche. J'espère vivement que nous allons développer une collaboration fructueuse autour d'une thématique passionnante. C'est une immense chance pour moi de partager votre savoir et votre expérience.

### **Au Professeur Alessandra BURA-RIVIERE,**

Vous me faites l'honneur d'être rapporteur et je vous en remercie. La diabétologue que je suis espère être à la hauteur de vos attentes sur une thématique vasculaire. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance pour votre implication dans mon travail.

**Au Docteur Jean-Philippe KEVORKIAN,**

Jean-Philippe, tu as d'abord été un collègue d'exception et ma boussole quand j'étais une jeune chef de clinique puis tu es devenu un ami. Comme beaucoup de personnes dans cette équipe Lariboisière, tu m'as apporté infiniment et beaucoup plus que ce que tu penses. Merci.

**Au Professeur Julien MAGNE,**

Je voudrais t'exprimer ma gratitude pour ta bienveillance à mon égard. Merci pour tes conseils méthodologiques toujours avisés, ta disponibilité et ton humanité. J'apprends beaucoup à tes côtés et j'espère que cela va continuer !

**Au Professeur Pierre-Marie PREUX,**

Toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli chaleureusement dans cette unité et votre accompagnement toujours constructif et bienveillant.

**Au Service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHU Limoges, à l'ensemble du personnel médical et paramédical,**

Vous m'avez connue toute jeune interne de 1<sup>er</sup> semestre. Vous m'accompagnez depuis tant d'années dans ce parcours, vous me remontez le moral quand c'est nécessaire. Nous partageons notre quotidien et souvent un peu plus. C'est un plaisir d'être parmi vous tous les jours dans une ambiance si conviviale.

**Au service d'Endocrinologie-Diabétologie de l'hôpital Lariboisière,**

J'ai tant appris à vos côtés, ce service est une formidable école de la vie. Merci pour l'amitié que je partage avec beaucoup d'entre vous et pour tous les souvenirs qui m'accompagnent chaque jour. Une pensée affectueuse pour Marie et Florine, qui auraient tant voulu être présentes à la soutenance. Vous m'ê

**A l'unité UMR 1094,**

Une unité où la convivialité est le maître mot et où les nouveaux entrants sont accueillis à bras ouverts et sans préjugés. Merci tout particulièrement aux doctorants pour tous ces échanges et cette bonne humeur.

**A Jean-Yves, Pascale et Pierre-Marie,**

Merci pour votre soutien indéfectible depuis tant d'années et tous vos conseils avisés. Sans vous, le chemin serait beaucoup plus ardu.

**A mes parents,**

Je ne serai rien sans vous. Vous m'avez accompagnée toutes ces années. Vous êtes toujours là au bon moment et toujours à l'écoute.

**A Henri, Pierre et Emma,**

Ma raison de vivre.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Remerciements .....	4
Droits d'auteurs .....	7
Table des matières.....	8
Table des illustrations .....	10
Table des tableaux.....	11
Introduction.....	12
Partie I. Dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs chez le sujet porteur de diabète de type 2 : intérêts et limites .....	13
I.1. La médiocalcose, une entité à part .....	13
I.1.1. Comment la médiocalcose participe-t-elle à l'artériopathie des membres inférieurs ? .....	13
I.1.2. Mécanismes de formation de la médiocalcose .....	14
I.1.3. Pathologies associées à la médiocalcose.....	15
I.2. Modalités de détection de la médiocalcose .....	16
I.2.1. Radiographie standard .....	16
I.2.2. Echographie.....	16
I.2.3. Tomodensitométrie .....	17
I.2.4. Index de pression systolique .....	18
I.3. Intérêt et écueils de l'utilisation de l'index de pression systolique chez le sujet diabétique de type 2 .....	18
I.3.1. L'index de pression systolique, un outil de dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs .....	18
I.3.2. Lien entre index de pression systolique et risque cardio-vasculaire .....	23
I.3.3. L'index de pression systolique est-il fiable chez le sujet diabétique ?.....	25
Partie II. Impact des thérapeutiques sur l'artériopathie des membres inférieurs chez le sujet vivant avec un diabète de type 2 .....	26
II.1. Hypolipémiants et bénéfice cardio-vasculaire .....	26
II.1.1. Bénéfice sur les évènements coronaires .....	26
II.1.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques .....	28
II.2. Anti-hypertenseurs et bénéfice cardio-vasculaire.....	28
II.2.1. Bénéfice sur les évènements coronaires .....	28
II.2.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques .....	30
II.3. Traitements du diabète et bénéfice cardio-vasculaire .....	30
II.3.1. Metformine .....	31
II.3.2. Sulfamides hypoglycémiantes .....	32
II.3.3. Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4 .....	32
II.3.4. Insuline.....	32
II.3.5. Analogues du GLP-1 .....	33
II.3.6. <i>Inhibiteur du Sodium/Glucose Cotransporteur 2 (SGLT2)</i> .....	34
II.4. Diurétiques et risque d'amputation : pistes physiopathologiques .....	37
II.5. Antithrombotiques et bénéfice cardio-vasculaire.....	38
II.5.1. Bénéfice sur les évènements coronaires .....	38
II.5.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques .....	39
II.6. Rivaroxaban et risque cardio-vasculaire.....	40

Partie III. Travaux expérimentaux .....	46
III.1. Article n°1 .....	47
III.2. Article n°2 .....	57
III.3. Article n°3 .....	59
III.4. Article n°4 .....	61
Partie IV. Discussion générale .....	72
IV.1. L'artériopathie des membres inférieurs, un fardeau chez le patient vivant avec un diabète de type 2 .....	72
IV.2. La médiocalcose, un marqueur du risque cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 .....	73
IV.2.1. Prévalence et facteurs associés à la médiocalcose .....	73
IV.2.2. Intérêt de la médiocalcose comme marqueur du risque cardio-vasculaire.....	74
IV.2.3. Faut-il intégrer la recherche de médiocalcose à la stratégie de dépistage de la maladie cardio-vasculaire chez le patient avec diabète de type 2 ? .....	76
IV.2.4. Médiocalcose : Quelles pistes thérapeutiques ? .....	77
IV.3. Facteurs thérapeutiques aggravant et protecteurs dans l'artériopathie des membres inférieurs du sujet diabétique .....	78
IV.3.1. Diurétiques et artériopathie des membres inférieurs : une association à risque .	78
IV.3.2. Rivaroxaban et risque artériel périphérique : une avancée prometteuse .....	81
Conclusion et perspectives .....	84
Références bibliographiques .....	86
Annexes.....	100
Annexe 1. Article N°1 – Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes .....	101
Annexe 2. Article n°2 - Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease : a systematic review and meta-analysis.....	110
Annexe 3. Article N°3 – Diuretics and risk of major adverse limb events in patients with type-2 diabetes: an observational study .....	117
Annexe 4. Abréviations.....	140

## Table des illustrations

---

Figure 1 : image en rail échographique signant la présence de médiacalcosse sur l'artère tibiale postérieure .....	17
Figure 2 : Hazard ratio de la mortalité totale chez les hommes et les femmes selon la valeur de l'IPS .....	24
Figure 3 : risque ajusté d'amputations et d'artériopathie des membres inférieurs .....	36
Figure 4 : Incidence du critère composite mortalité cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde chez les participants sous AA seul, AA et rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour, Rivaroxaban 5mg 2 fois par jour.....	41
Figure 5 : Incidence du critère principal de jugement selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al. (187) .....	42
Figure 6: Incidence de la mortalité toutes causes selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al.(187) .....	42
Figure 7 : incidence des évènements vasculaires selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al. (187) .....	43
Figure 8 : Conception de l'étude XATOA.....	44
Figure 9 : Distribution de la médiscalcosse selon les classes d'IPS .....	50
Figure 10 : Survenue du critère composite MACE+MALE selon la présence de MAC .....	53
Figure 11 : Survenue des MALE (A) et des MACE (B) dans la population totale selon la présence de MAC.....	55
Figure 12 : Evènements chez les patients porteurs ou non de diabète dans le registre XATOA.....	67
Figure 13 : Incidence des évènements chez les patients inclus dans le registre XATOA avec et sans diabète .....	68
Figure 14 : Evènements chez les patients diabétiques inclus dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire.....	69
Figure 15 : Incidence des évènements chez les patients diabétiques inclus dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire .....	70
Figure 16 : Incidence cumulative des évènements chez les patients diabétiques dans le registre XATOA et dans l'essai COMPASS (Bhatt et al., 2020) (187) .....	71

## Table des tableaux

---

Tableau 1: Caractéristiques des calcifications de l'intima et de la media d'après Lanzer et al. (17) .....	14
Tableau 2 : Etudes évaluant le seuil optimal d'IPS pour le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs, d'après Aboyans et al. (50).....	20
Tableau 3 : Etudes évaluant le seuil optimal d'IPS pour le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs, d'après Aboyans et al. (50).....	22
Tableau 4 : classes thérapeutiques ayant démontré leur bénéfice sur les évènements coronaires et artériels périphériques .....	45
Tableau 5 : Facteurs associés à la médiocalcose en régression log binomiale.....	51
Tableau 6 : Facteurs indépendants associés avec le critère composite MACE+MALE en modèle de Cox .....	52
Tableau 7 : Facteurs indépendamment associés avec les MALE. Source : Salle L. et al.(191).....	54
Tableau 8 : Facteurs indépendamment associés au MACE. Source : Salle L. et al.(191) ....	56
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients avec et sans diabète dans le registre XATOA.....	63
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des patients avec diabète dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire .....	64
Tableau 11 : Situations ayant conduit à l'initiation d'un traitement combiné rivaroxaban+Acide acétylsalicylique dans le registre XATOA.....	65
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des patients diabétiques dans le registre XATOA et dans l'essai COMPASS .....	66
Tableau 13 : Facteurs intervenant dans le calcul du risque d'ischémie critique, d'après Gary et al.(192) .....	80



## Introduction

---

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique chronique caractérisée par un déficit insulinosécrétoire associé à une résistance à l'action de l'insuline (1,2). Cette pathologie, dont les facteurs étiologiques sont à la fois, environnementaux et génétiques, connaît une augmentation de son incidence partout dans le monde. Selon *l'International Diabetes Federation*, la prévalence mondiale en 2019 était estimée à 9.3% (463 millions de personnes), avec une projection d'augmentation de 25% en 2030 puis de 51% en 2045 (3). La maladie cardio-vasculaire est un facteur majeur intervenant dans la morbi-mortalité des sujets atteints de DT2. La mortalité cardio-vasculaire chez le sujet souffrant de DT2 est environ 3 fois plus élevée que chez le sujet non diabétique (4). L'étude du registre Suédois du diabète de 1998 à 2014 a montré que l'hémoglobine glyquée était le marqueur de risque le plus fortement associé au risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (5). Il faut cependant souligner une diminution constante de la mortalité cardio-vasculaire depuis 30 ans (6,7), témoignant à la fois d'un meilleur contrôle des facteurs de risque, de l'utilisation de molécules protectrices sur le plan cardio-vasculaire et rénal et de l'optimisation de la prise en charge interventionnelle à la phase aiguë des accidents cardio-vasculaires.

Les processus pathogéniques à l'origine de l'artériopathie des membres inférieurs (AMI) sont variés. Une méta-analyse récente sur 38 études au 21<sup>e</sup> siècle a estimé la prévalence mondiale de l'AMI à 9,7 %, un chiffre se majorant avec l'âge (8). Longtemps sous-estimée par rapport à l'atteinte coronaire et cérébro-vasculaire, l'AMI est cependant un acteur majeur de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Une revue systématique récente portant sur 27 articles a montré que 61% des médecins généralistes effectuaient un dépistage de l'AMI et seuls 6% maîtrisaient les approches thérapeutiques validées (9). Plusieurs raisons expliquent le défaut de dépistage et de prise en charge, les principales étant la forte proportion de maladie asymptomatique (10) et l'utilisation inappropriée ou le défaut d'utilisation des outils de dépistage.

L'identification précoce des marqueurs du risque cardio-vasculaire revêt une importance capitale pour fixer les objectifs métaboliques à atteindre et utiliser les thérapeutiques adaptées au risque du sujet. Nous n'aborderons ici que les problématiques liées au DT2, le diabète de type 1 constituant une entité à part, en termes de prévalence, de physiopathologie, de durée d'exposition à l'hyperglycémie, de profil clinique des sujets et de complications.

## **Partie I. Dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs chez le sujet porteur de diabète de type 2 : intérêts et limites**

---

### **I.1. La médiocalcose, une entité à part**

#### **I.1.1. Comment la médiocalcose participe-t-elle à l'artériopathie des membres inférieurs ?**

La médiocalcose (MAC) a été décrite pour la première fois en 1903 par Mönckeberg, peu de temps après l'invention de la radiographie (11). Par la suite, il a fallu attendre 2015 et la première étude histopathologique pour appréhender les mécanismes physiopathologiques reliant AMI et MAC. O'Neill et al. ont montré sur 176 membres inférieurs issus d'amputations de 60 sujets tabagiques ou porteurs de diabète et/ou d'insuffisance rénale terminale, que la majorité des lésions (72%) correspondait à de la MAC sans lésion d'athérosclérose (12). L'étude de Narula et al., menée sur 121 segments d'amputation à partir de 95 patients en ischémie critique a montré que l'athérosclérose sans thrombus était à l'origine de la sténose dans 25% des artères alors que la présence de thrombi participait à la sténose luminale dans 73% des cas. Les deux-tiers des occlusions liées à des thrombi survenaient sans lésion d'athérosclérose sous-jacente (13). Sur le plan physiopathologique, les deux hypothèses prépondérantes sont la migration de thrombi à partir de lésions athéroscléreuses proximales ou la perte de complianc des vaisseaux distaux en raison de la MAC, favorisant la stase sanguine et le développement de thrombi.

Outre les phénomènes thrombo-emboliques, la MAC interagit aussi avec l'athérosclérose. En l'absence de MAC, le développement de l'athérome s'accompagne d'une expansion circonférentielle de l'intima pour conserver la lumière artérielle. L'étude des artères coronaires a montré que la lumière artérielle était conservée tant que la lésion athéroscléreuse n'excédait pas 40% (14). Au-delà, le remodelage entraîne une réduction de la lumière artérielle. La MAC accélère le remodelage artériel pour des lésions plus modestes, probablement par le biais d'une compétition entre la rigidité de la media et l'intima. Si la media de l'artère est plus rigide, elle contraint l'intima qui reste relativement compliant. Lorsque la lésion progresse, l'intima se développe dans la lumière du vaisseau, réduisant le flux artériel. Cette hypothèse a fait l'objet d'une simulation *in-silico* par l'équipe de Lanzer, en l'absence de modèle animal approprié (15).

La MAC induit en elle-même des modifications structurales des vaisseaux. L'étude de Guzman et al. sur 162 patients porteurs de DT2 a montré que les sujets présentant des plaies de pied diabétique avaient un score de calcification tibiale (mesurée par tomodynamométrie) plus élevé, et que l'association persistait après ajustement sur les facteurs de risque

cardiovasculaires et l'index d'occlusion artérielle périphérique (système de Rutherford, angioscanner). Ces résultats suggèrent un rôle propre de la MAC dans l'altération de la perfusion périphérique, probablement par l'altération de la structure du vaisseau (16). A l'instar de l'effet Windkessel décrit dans les gros vaisseaux, la MAC pourrait interférer avec la capacité du vaisseau à s'étirer et se rétracter, perturbant le développement normal des gradients de pression. La perte de compliance des petits vaisseaux entraîne une stase sanguine et la perte des capacités d'autorégulation, intervenant dans le défaut de perfusion (17,18).

### I.1.2. Mécanismes de formation de la médiocalcose

Dans sa revue récente, Lanzer a décrit les 6 mécanismes intervenant dans le processus de MAC : la dégradation de la matrice extra-cellulaire, les processus de réparation de l'Acide DesoxyRibonucléique (ADN), la perte des inhibiteurs de calcification, l'augmentation de la phosphatase alcaline (Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP)), l'augmentation de l'activité de l'ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) et le déficit en CD-73 (19).

Il a été décrit deux formes de calcification dans le vaisseau périphérique : la calcification intimale et la MAC. Bien que les processus puissent être communs, les mécanismes spécifiques à l'origine de la MAC restent à déterminer. Les deux formes de calcification vasculaires, bien que d'origine différente, coexistent souvent.

Le Tableau 1 résume les différences entre calcification intimale et MAC (17).

Tableau 1: Caractéristiques des calcifications de l'intima et de la media d'après Lanzer et al. (17)

	Topographie		Calcification de la lésion		Facteurs de risque		Type de cascade moléculaire	
	Systémique	Localisée	Précoce	Tardif	Traditionnels	Autres	Inflammatoire	Varié
<b>Media</b>	(X)	XX	XXX		X	XX	(X)	XXX
<b>Intima</b>	XXX			XXX	XXX		XXX	

La calcification intimale se situe dans le noyau nécrotique des plaques d'athérosclérose ou au bord de la chape fibreuse. Elle peut participer à la rupture des plaques (20,21).

La MAC est caractérisée par l'accumulation de phosphate de calcium conduisant à la formation de cristaux d'hydroxyapatite dans le muscle lisse de la paroi artérielle (22). Des phénomènes d'ostéogenèse peuvent aussi intervenir. Elle est associée principalement au diabète (23–25), à l'insuffisance rénale chronique (26) et à l'âge (27). Longtemps considéré comme un phénomène passif, les recherches effectuées ces vingt dernières années sur le

sujet ont permis de mettre en évidence le rôle capital joué par la cellule musculaire lisse dans la pathogenèse de la calcification. Lorsque celle-ci connaît un microenvironnement hostile, elle perd ses mécanismes de défense et entre dans un cercle vicieux de mort cellulaire et de transdifférenciation qui promeut un phénotype ostéogénique chondrogénique (17,28). La perte des inhibiteurs de calcification (protéine gamma-carboxyglutamique (Gla) et pyrophosphate), normalement sécrétés par la cellule saine, joue un rôle décisif dans l'initiation de la MAC (29). Les mécanismes de sénescence cellulaire en lien avec le stress oxydant et les défauts de réparation de l'ADN interviennent aussi (19,28,30).

La dénervation sympathique de la cellule musculaire lisse pourrait aussi être un facteur déterminant dans la physiopathologie de la MAC. Goebel et al. ont rapporté que 92% des patients présentaient une MAC, 6 à 8 ans après une sympathectomie, qu'ils soient diabétiques ou non (31). L'innervation sympathique de l'arbre artériel contrôle la résistance vasculaire et les fibres efférentes sécrètent de neurorégulateurs dans le liquide extracellulaire des cellules musculaires lisses. La dénervation sympathique occasionne dans le muscle lisse vasculaire les mêmes phénomènes atrophiques que la dénervation dans le muscle strié (32,33).

### **I.1.3. Pathologies associées à la médiocalcose**

En 2011, l'équipe de Cynthia St Hilaire a montré que les mutations homozygotes du gène ecto-5'-nucleotidase (NT5E) étaient responsables du développement de la MAC par le biais d'un déficit en CD73 (34). CD73 est une enzyme extra-cellulaire qui convertit l'Adénosine MonoPhosphate (AMP) en adénosine et phosphate inorganique. Le déficit en CD73 réduit de façon drastique la production d'adénosine, promeut la localisation nucléaire de la protéine forkhead box O1 (FOXO1) et l'augmentation de la phosphatase alcaline (Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP)), un composant essentiel de la minéralisation ectopique (35). De façon intéressante, le déficit de CD73 n'est pas seulement impliqué dans les pathologies génétiques rares mais aussi dans les cas communs de MAC, l'analyse des vaisseaux porteurs de MAC ayant révélé des taux particulièrement bas de CD73 tandis que FOXO1 et TNAP étaient augmentés (36).

Les pathologies à l'origine d'une activation des processus de réparation de l'ADN vont promouvoir le développement de la MAC : l'utilisation de chimiothérapie, la radiothérapie, les syndromes progéroïdes (comme les laminopathies). Les patients souffrant d'insuffisance rénale ont une activité augmentée des processus de réparation de l'ADN dans les cellules porteuses de MAC (37). En situation d'insuffisance rénale ou de DT2, l'activation de l'enzyme

poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP) promeut la différenciation ostéogénique des cellules musculaires lisses par l'activation du facteur de transcription RUNX2.

L'étude conduite par Krishnan et al. sur des artères fémorales superficielles de sujets porteurs d'AMI, a montré un effet additif du diabète et de l'insuffisance rénale chronique sur la progression de la MAC, associés à une augmentation des médiateurs de calcification, comme Bone Morphogenic Protein 2 (BMP-2) et la protéine fetuin-A (38).

La vitamine K est impliquée dans les mécanismes de protection contre la calcification vasculaire via une action anti-inflammatoire (inhibition de NF- $\kappa$ B) et une majoration de l'activité de la protéine de la matrice Gla (39). Ces phénomènes expliquent l'effet pro-calcifiant des antivitamine K sur lit artériel, montré dans plusieurs études (40–43).

## **I.2. Modalités de détection de la médiacalcose**

### **I.2.1. Radiographie standard**

La radiographie standard est utilisée depuis longtemps pour détecter la MAC (23). La MAC apparaît sous la forme de rails radio-opaques, contrairement aux images irrégulières de type plaque de la calcification intimale. Récemment, une équipe a proposé un score de MAC basé sur une méthode semi-quantitative : une radiographie standard des pieds en 2 incidences est réalisée. Cinq sites vasculaires sont évalués ainsi que la longueur du « rail calcifié ». Les sujets sont ensuite divisés en 3 catégories de MAC : absent, modéré et sévère (44). Les performances de la radiographie dans la détection de la MAC sont variables, allant de 12.2% à 87% selon les études et selon l'intensité de la calcification (45,46). La confusion entre calcification intimale et MAC est possible, une étude histologique menée sur 24 artères poplitées et 24 artères tibiales ayant montré que la radiographie localisait correctement la calcification (intimale ou média) dans seulement 79% des cas (45). La radiographie conventionnelle peut être sensibilisée par l'angiographie pour apprécier l'interface endothéliale.

### **I.2.2. Echographie**

La mise en évidence échographique de MAC constitue un mode de découverte incidentel fréquent, les explorations vasculaires étant effectuées dans le cadre du bilan d'AMI. L'aspect est celui d'un double rail alors que les calcifications de l'intima correspondent à des images échogènes granuleuses (Figure 1). La performance de l'échographie pour détecter les calcifications modérées de la média était plus intéressante que la radiographie standard selon

une étude chinoise, avec 65.8% de sujets DT2 porteurs de MAC en échographie versus 12.2% en radiographie standard (46).

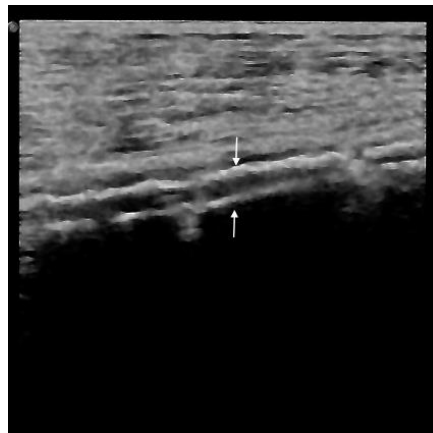


Figure 1 : image en rail échographique signant la présence de médiocalcose sur l'artère tibiale postérieure

Source : remerciement au Dr Lucie Chastaingt, Médecine Vasculaire, CHU Limoges

### I.2.3. Tomodensitométrie

Le score calcique est d'utilisation courante en pratique clinique pour aider à la stratification du risque d'évènements coronaires, la Société Française de Cardiologie et la Société Francophone du Diabète ayant émis des recommandations conjointes pour positionner l'utilisation du score calcique chez le sujet diabétique à risque cardio-vasculaire intermédiaire (47). A la différence des deux autres modalités, la tomodensitométrie permet une quantification de la charge calcique sur l'ensemble de l'organisme. Cependant, MAC et calcifications intimaux ne pouvant être différenciées de façon totalement fiable sur la tomodensitométrie conventionnelle (45), l'utilisation de la tomodensitométrie en coupes fines a été proposée (48). En effet, les calcifications intimaux ont tendance à être classées comme calcifications de la media et les calcifications modérées de la media peuvent être méconnues.

A l'image de ce qui a été effectué pour les artères coronaires, Guzman et al. ont proposé un score calcique tibial à partir des surfaces calcifiées sur les artères poplitées, tibiales antérieures, postérieures et péronières selon la méthode d'Agatston (49).

L'étude histologique de Vos et al. sur les artères tibiales et poplitées a retrouvé des performances diagnostiques de la tomodensitométrie identiques à celle de la radiographie standard (45). Cependant, à notre connaissance, il n'y a actuellement pas d'étude d'envergure ayant évalué les performances respectives de la radiographie standard, de l'échographie et de la tomodensitométrie pour le diagnostic de MAC.

#### **I.2.4. Index de pression systolique**

L'index de pression systolique (IPS) est le rapport de la pression artérielle systolique mesurée à la cheville (valeur de pression la plus élevée entre artère tibiale postérieure et artère pédieuse) et la pression artérielle systolique mesurée au bras (en prenant la valeur la plus haute entre les deux bras), chez un patient en décubitus dorsal (50). Dans l'étude *PAD Awareness, Risk, and Treatment : New Ressources for Survival* (PARTNERS) effectuée en soins primaires, le temps nécessaire pour la réalisation de l'IPS était inférieur à 15 minutes (51). Nous concentrerons notre propos sur la mesure de l'IPS avec utilisation du Doppler, cette technique étant celle utilisée lors de nos travaux présentés dans le cadre de cette thèse. L'IPS a souvent été utilisé comme méthode de diagnostic de la MAC, un IPS >1,3 ou >1,4 reflétant la rigidité artérielle. Récemment, Hoek et al. ont remis en cause sa validité en tant que *proxy* valable de la présence de MAC crurale et fémorale authentifiée par tomodensitométrie. La valeur prédictive positive de l'IPS élevé n'était que de 45,2% et malgré une bonne spécificité (93,6%), l'aire sous la courbe était faible (45,2%) (52). Les mécanismes à l'origine d'une élévation de l'IPS sont nombreux et ne se limitent pas à la rigidité artérielle liée à la MAC. Une amplitude d'onde de pouls exagérée (différence entre la pression systolique et diastolique) peut se voir chez le sujet sain et constitue une cause d'augmentation de l'IPS sans substratum pathologique (53). L'IPS est élevé chez le sujet en situation d'obésité, en lien avec la masse musculaire appendiculaire (54). Des mécanismes moléculaires affectant la structure du mur artériel comme la dégradation des fibres d'élastine avec l'âge modifiant le rapport élastine/collagène sont aussi impliqués (55).

### **I.3. Intérêt et écueils de l'utilisation de l'index de pression systolique chez le sujet diabétique de type 2**

#### **I.3.1. L'index de pression systolique, un outil de dépistage de l'artériopathie des membres inférieurs**

L'IPS normal est compris entre 0,91 et 1,39 (50). Les premières études menées sur l'IPS ont montré une sensibilité et une spécificité très variables (respectivement 0,17 à 1,0 et 0,80 à 1,0) (50), avec une performance moins bonne chez le sujet diabétique (56–58). Les résultats de ces études souffraient cependant du choix des populations, en incluant les cas les plus sévères d'AMI nécessitant le recours à l'angiographie. Après prise en compte du biais de vérification, l'étude de Lijmer et al. a estimé que les performances de l'IPS mesuré avec le doppler pour la détection des sténoses  $\geq 50\%$  sur l'ensemble du membre inférieur étaient satisfaisantes (Aire sous la courbe ROC :  $0,95 \pm 0,02$ ) (59). Cependant, la performance du test concernant l'occlusion s'avérait moins intéressante (Aire sous la courbe :  $0,80 \pm 0,05$ ). La mesure de l'IPS s'est imposée comme l'outil de dépistage non invasif de première ligne de

l'AMI (60), en cas de suspicion clinique. En raison de son intérêt, un consensus a établi les critères de mesure de façon standardisée (50). En revanche, the *US Preventive Services Task Force* a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour affirmer l'utilité du dépistage de l'AMI avec l'IPS chez les sujets asymptomatiques (61). Les réserves tiennent à l'absence d'étude prouvant une amélioration de la prise en charge et du pronostic des patients, après un dépistage d'AMI par cet examen, chez des patients asymptomatiques en prévention primaire. Nous manquons aussi d'essais randomisés de grande ampleur pour évaluer la protection cardio-vasculaire conférée par l'usage de molécules cardio-protectrices en cas d'IPS bas. A ce jour, 2 essais thérapeutiques ont évalué l'intérêt de l'ajout de l'aspirine 100mg/jour (62,63) et 2 essais se sont intéressés au bénéfice de l'activité physique, sans montrer de bénéfice sur le devenir cardio-vasculaire (64,65).

Les données sur le choix du seuil optimal sont relativement pauvres et hétérogènes (Tableau 2). Bien que le seuil 0,90 soit le seuil le plus consensuel, cette valeur ne peut pas être considérée comme un marqueur binaire du diagnostic d'AMI. En effet, le seuil optimal dépend de la probabilité pré-test, conditionnée par les facteurs de risque cardio-vasculaires, la présence, les caractéristiques et l'intensité de la symptomatologie, les données de l'interrogatoire et de l'examen physique. De même, il existe de discrètes différences intrinsèques de valeurs normales selon le sexe et l'ethnicité, qui peuvent avoir des conséquences sur les estimations de la prévalence de l'AMI selon la mesure d'IPS, mais qui n'ont pas d'importance majeure en clinique et à l'échelle individuelle (66).



Tableau 2 : Etudes évaluant le seuil optimal d'IPS pour le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs, d'après Aboyans et al. (50)

Auteurs, année	Population d'étude	Méthode de détermination de l'IPS	Seuil optimal proposé
<b>Carter, 1969</b>	Patients hospitalisés : 202 membres inférieurs, 86 sujets contrôles	Intervalle de confiance à 95% pour les membres inférieurs indemnes d'AMI	0,97
<b>Sunner and Strandness, 1979</b>	48 sujets contrôles	Norme – 2 DS (1,08 ± 0,08)	0,92
<b>Bernstein et al, 1982</b>	Patients porteurs d'AMI confirmée par angiographie	Intervalle de confiance à 95% pour les membres inférieurs indemnes d'AMI	0,85
<b>Ouriel et al, 1982</b>	218 patients porteurs d'AMI (claudication, douleur de repos, ulcères, gangrène)  25 sujets contrôles	Courbe ROC	0,97
<b>Stoffers et al, 1996</b>	Laboratoire communautaire et vasculaire	Courbe ROC	0,97 (si probabilité pré-test 33%)  0,92 (si probabilité pré-test 50%)
<b>Lijmer et al, 1996</b>	441 patients (suspicion d'AMI)	Courbes ROC	0,98
<b>Guo et al, 2008</b>	298 patients hospitalisés en cardiologie (angiographie), prévalence AMI : 7%	Courbes ROC	0,95
<b>Clairotte et al, 2009</b>	146 patients (296 membres inférieurs) dont 83 patients diabétiques  Prévalence AMI : 33% (patients non-diabétiques), 27% (patients diabétiques)	Courbes ROC	1,00 (1,04 en l'absence de diabète)

Lors de la publication du consensus sur l'IPS, 9 études s'étaient intéressées à l'évaluation des performances diagnostiques d'un seuil  $\leq 0,90$ , mettant en évidence une bonne spécificité (64-100%) mais une sensibilité plus basse (20-83%) (Tableau 3). Un seuil d'IPS à 1 permet d'obtenir une sensibilité de 100% (67,68). Cependant, ce résultat est à nuancer selon la probabilité pré-test d'AMI, les valeurs entre 0,91 et 1 devant être nuancées selon le profil du patient, soulignant l'importance du jugement clinique dans ces situations.

Dans d'autres situations, l'IPS est très élevé. L'artère à la cheville est incompressible avec une valeur de pression systolique  $>250\text{mmHg}$  ou la pression reste mesurable mais est bien supérieure à la pression au bras. Ces situations sont en lien avec la MAC, particulièrement fréquente en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. Dans ce cas précis, une occlusion ne peut être mise en évidence par la mesure de l'IPS et le recours à d'autres tests non invasifs (comme la pression d'orteil) est utile.

Tableau 3 : Etudes évaluant le seuil optimal d'IPS pour le diagnostic d'artériopathie des membres inférieurs, d'après Aboyans et al. (50)

Auteur, année	Population d'étude	Gold Standard	Seuil IPS	Sensibilité	Spécificité
<b>Abraham, 1995</b>	Contrôles (n=85) Suspicion d'AMI (n=101)	Echographie-Doppler	0,90	0,39	1,00
<b>Allen, 1996</b>	200 patients (290 membres inférieurs)	Duplex Sténose ≥50%	0,90	0,82	0,84
<b>Pramathala, 2002</b>	100 patients diabétiques hospitalisés en unité vasculaire	Doppler couleur	0,90	0,71	0,89
<b>Parameswaran, 2005</b>	57 patients diabétiques avec/sans AMI	Doppler	0,90	0,63	0,97
<b>Williams, 2005</b>	Patients non diabétiques avec/sans AMI  Patients diabétiques avec/sans neuropathie	Doppler couleur (artère iliaque)	0,90	Non diabétique : 0,83 Diabétique sans neuropathie:1,00 Diabétique avec neuropathie:0,53	Non diabétique:1,00 Diabétique sans neuropathie : 0,88 Diabétique avec neuropathie : 0,95
<b>Schröder, 2006</b>	216 patients ambulatoires (dont 74 avec diabète, 81 avec AMI)	Duplex : sténose ≥70% Angiographie :42 patients	0,90	0,68	0,99
<b>Niazi, 2006</b>	107 patients	Angiographie (sténose ≥50%)	0,90	(haut/haut) 0,69 (bas/haut) 0,83	(haut/haut) 0,83 (bas/haut) 0,64
<b>Wikström, 2008</b>	306 sujets âgés de plus de 70 ans (population de cohorte)	Angiographie par résonance magnétique	0,90	0,20	0,99
<b>Clairotte, 2009</b>	146 patients (296 membres inférieurs) dont 83 patients diabétiques	Duplex : sténose≥50%	0,90	Population totale : 0,63 Non-diabétique : 0,73 Diabétique : 0,54	Population totale : 0,98 Non-diabétique : 0,95 Diabétique : 0,96

### **I.3.2. Lien entre index de pression systolique et risque cardio-vasculaire**

#### **I.3.2.1. L'index de pression systolique et maladie cardio-vasculaire prévalente**

Un IPS bas ( $\leq 0,90$ ) est associé aux facteurs de risque cardio-vasculaires classiques (âge, hypertension artérielle ; diabète, dyslipidémie, tabagisme) (69–71) et certains nouveaux marqueurs du risque cardio-vasculaire (Protéine C-réactive, interleukine-6, homocystéine, fibrinogène, D-dimère, complexe plasmine-antiplasmine) (72). Plusieurs études ont mis en évidence une association significative entre un IPS bas et la maladie coronaire et cérébro-vasculaire prévalente (71,73–75), avec des odds-ratio allant de 1,4 à 3,0 pour la maladie coronaire et de 1,3 à 4,2 pour la maladie cérébro-vasculaire.

Concernant l'IPS élevé, Allison et al. ont montré dans une étude transversale portant sur 4716 sujets, une association positive entre  $IPS \geq 1,40$  et diabète (OR=1,30, : 95% 1,01-1,68), sexe masculin (OR=2,45, IC95% : 1,90-3,26) et tour de taille (OR=1,27, IC 95% : 1,02-1,59), tandis qu'il existait une association négative avec la dyslipidémie (OR=0,72 IC95% : 0,57-0,93) et le tabagisme en cours (OR=0,33, IC 95% : 0,20-0,55) ou ancien (OR=0,69 IC 95% : 0,57-0,93). Après ajustement sur les facteurs de risque classiques, l'IPS élevé était significativement associé aux complications du pied diabétique (OR=2,67, IC 95% : 1,42-5,02,  $p < 0,005$ ). Des associations moins fortes étaient retrouvées pour l'insuffisance cardiaque (OR=1,58 IC 95% : 1,09-2,30), l'accident vasculaire cérébral (OR=1,66, IC 95% : 1,07-2,56) et la neuropathie (OR=1,51, IC95% : 1,09-2,08) (76).

#### **I.3.2.2. L'index de pression systolique, un marqueur prédictif des évènements cardio-vasculaires**

La méta-analyse de Fowkes et al. en 2008 menée sur 16 études a apporté un éclairage sur l'utilité de la mesure de l'IPS dans la prédiction de la mortalité indépendamment du score de Framingham (77). Il a été mis en évidence une relation selon une courbe en J inversée entre l'IPS et la mortalité, le plus faible niveau de risque se situant pour les IPS compris entre 1,10 et 1,40 (Figure 2). En comparaison avec le score de Framingham, un IPS bas ( $\leq 0,90$ ) double le risque de mortalité totale et cardiovasculaire et d'évènements coronaires à 10 ans dans toutes les catégories de score (77).

Dans l'étude MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), pour une durée de suivi de 5,3 années, un  $IPS > 1,40$  était associé avec la maladie cardio-vasculaire incidente (définie comme maladie coronaire, accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, mortalité d'origine coronaire). Après ajustement sur les facteurs de risque classiques et certains marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, fibrinogène, D-dimère, homocystéine), l'association restait significative avec un HR à 1,85,  $p=0,05$ . De façon intéressante, chez les sujets présentant un

score calcique non nul, l'IPS était associé à la maladie cardio-vasculaire incidente selon une courbe en « U ».

En revanche, l'étude ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), menée sur 15 972 sujets n'a pas retrouvé d'augmentation de l'incidence de la maladie cardio-vasculaire en cas d'IPS élevé (>1,3) pour une durée de suivi de 12,2 ans. La singularité de cette étude tient au fait que les sujets dans le groupe IPS élevé ne présentaient pas un niveau de facteurs de risque plus élevé que ceux du groupe IPS normal (notamment en termes de diabète et d'insuffisance rénale). En particulier, l'augmentation de l'IPS n'était pas en lien avec des artères distales incompressibles mais plutôt avec une pression au bras plus faible (78).

Les données de registre REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) ont montré que l'IPS  $\leq 0,90$  était un facteur prédictif de mortalité chez le sujet diabétique (aHR=2,08, IC 95% : 1,56-2,77,  $p < 0,001$ ) comme chez le sujet non diabétique (aHR=1,86, IC 95% : 1,41-2,45,  $p < 0,001$ ). En revanche, l'IPS  $\geq 1,30$  ne conserve sa valeur prédictive que pour les sujets diabétiques (aHR=2,13, IC95% : 1,03-4,44,  $p = 0,043$ ) (79). L'explication avancée est celle d'une plus grande prévalence de la maladie occlusive chez le sujet diabétique en cas d'IPS élevé. La relation entre la pression d'orteil et l'IPS est linéaire chez le sujet non diabétique alors qu'elle suit une courbe en J inversé en cas de diabète (80). Lorsque l'IPS est utilisé comme marqueur pronostique du risque cardio-vasculaire et de la mortalité, l'IPS le plus bas des 2 membres inférieurs doit être utilisé à l'exception des artères incompressibles (50).

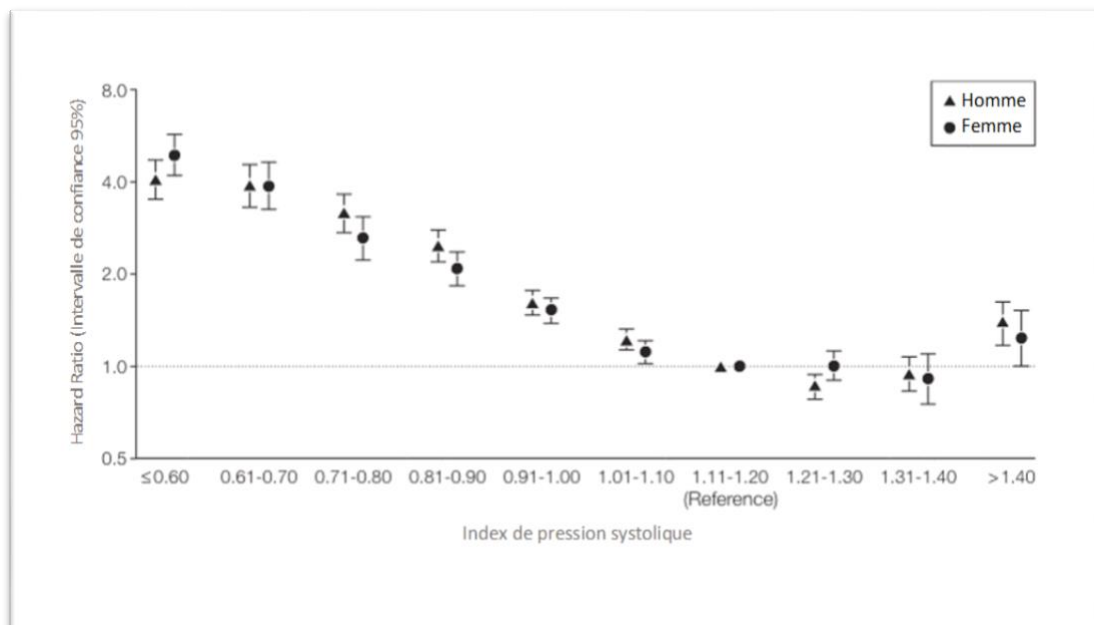


Figure 2 : Hazard ratio de la mortalité totale chez les hommes et les femmes selon la valeur de l'IPS

D'après Fowkes et al. (77)

### **I.3.3. L'index de pression systolique est-il fiable chez le sujet diabétique ?**

AbuRahma et al. ont étudié les performances diagnostiques de l'IPS chez les sujets symptomatiques porteurs d'AMI dont 43% vivaient avec un diabète, 16% avec une maladie rénale chronique et 39% avec une maladie coronaire. L'examen de référence était l'échodoppler artériel. Chez les sujets présentant une sténose artérielle  $\geq 50\%$ , 43% avaient un IPS normal ou non contributif, la fréquence s'élevait à 49% chez les diabétiques et 57% chez les sujets en insuffisance rénale (81). La sensibilité de l'IPS pour le diagnostic d'AMI était de 57% dans la population totale et s'abaissait à 51% chez les sujets diabétiques. Potier et al., ont montré une prévalence de l'AMI de 57% chez des sujets diabétiques à haut risque cardiovasculaire avec un IPS faussement normal, compris entre 0,9 et 1,3 (82). Cette fausse augmentation de l'IPS est attribuée aux calcifications vasculaires rigidifiant la paroi des vaisseaux, particulièrement chez le sujet diabétique ou en insuffisance rénale (83).

## Partie II. Impact des thérapeutiques sur l'artériopathie des membres inférieurs chez le sujet vivant avec un diabète de type 2

---

La prise en charge de la maladie athéromateuse repose sur le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires modifiables (tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) par des thérapeutiques adaptées associées à des modifications du mode de vie (activité physique, alimentation, maintien d'un IMC normal).

Chez le patient DT2, sans maladie cardio-vasculaire connue ou d'atteinte sévère des organes cibles, les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2023 ont introduit le SCORE-2 Diabète, un outil de prédiction du risque cardio-vasculaire à 10 ans. Une stratégie thérapeutique individualisée va être proposée au patient selon son niveau de risque (bas (<5%), modéré (5 à <10%), élevé (10 à <20%) ou très élevé ( $\geq 20\%$ )) (84).

Dans un souci de synthèse, nous nous attacherons ici à présenter le bénéfice apporté par les thérapeutiques, sachant que leur efficacité est largement conditionnée par le respect des règles hygiéno-diététiques.

### II.1. Hypolipémiants et bénéfice cardio-vasculaire

#### II.1.1. Bénéfice sur les événements coronaires

Les études épidémiologiques ont montré que les taux élevés de cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*) et de non-HDL (*High Density Lipoprotein*) ainsi que les taux abaissés de cholestérol HDL sont associés avec un risque accru d'évènements et de mortalité cardio-vasculaires chez les patients avec ou sans diabète (85). Une méta-analyse réalisée sur 14 essais randomisés ayant inclus 18 686 patients diabétiques traités par statine a montré que chaque réduction du LDL-cholestérol de 1mmol/L s'accompagnait d'une réduction de 20% des évènements cardio-vasculaires (RR=0,80, IC 95% : 0,74–0,88) chez le patient porteur de maladie cardio-vasculaire. Chez le sujet indemne de maladie cardio-vasculaire, ce chiffre s'élevait à 27% (RR=0,73, IC 95% : 0,66–0,82) (86). Le bénéfice s'étend au-delà de l'utilisation des statines, l'étude IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial*) ayant montré une réduction du MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) à 7 ans de 6% lors de l'ajout d'ezetimibe 10 mg à la simvastatine 40mg (HR=0,94, IC 95% : 0,89–0,99, p=0.016) chez le patient avec un diagnostic récent de syndrome coronarien aigu (<10 jours). Le bénéfice était particulièrement marqué en cas de diabète avec un HR de 0,85, IC 95% : 0,78–0,94). Le cholestérol LDL médian était de 53,7mg/dl dans le bras simvastatine+ezetimibe et de 69,5mg/dl dans le bras simvastatine seule (p<0,001) (87). Le bénéfice de l'association, bien que modeste, montre que la réduction du LDL-cholestérol par tous les moyens est efficace sur les évènements cardio-vasculaires.

L'arrivée sur le marché des inhibiteurs du PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*) avec ses deux représentants, evolocumab et alirocumab, a confirmé la théorie « *Lower is better* ». Administré conjointement avec une statine de forte intensité (avec ou sans ezetimibe), l'evolocumab a démontré une réduction de 17% du risque relatif de MACE dans l'essai Fourier (HR 0,83; IC 95% : 0,75–0,93 ;  $p = 0.0008$ ) chez des patients porteurs de maladie cardio-vasculaire (88). La médiane de LDL-cholestérol sous evolocumab était de 30mg/dl. Dans l'essai BERTON, chez le patient DT2, cette diminution drastique du cholestérol LDL s'accompagnait aussi d'une réduction des autres lipides athérogènes (non-HDL cholestérol, apolipoprotéine B100, lipoprotéine (a), triglycérides) (89). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'essai ODYSSEY OUTCOMES avec l'alirocumab suite à un syndrome coronarien aigu (HR pour le MACE vs placebo à 0,85 ; IC 95% : 0,78-0,93 ;  $p < 0.001$ ). Une méta-analyse récente sur 33 articles a montré que les inhibiteurs de PCSK9 n'étaient pas associés à un sur-risque de diabète (HR: 1,00; IC 95% : 0,93–1,07;  $p=0,96$ ;  $I^2=0\%$ ) à la différence des statines (HR: 1,10; IC 95% : 1,05–1,15;  $p < 0.001$ ;  $I^2=0\%$ ) et en particulier pour les statines dites de plus forte intensité (90).

L'augmentation des triglycérides est associée à une élévation du risque cardio-vasculaire (91) mais la littérature existante n'a pas permis de prouver de façon formelle que la réduction des triglycérides s'accompagnait d'une réduction des événements cardio-vasculaires. Les essais utilisant le fénofibrate, la niacine et la supplémentation en acides oméga-3 n'ont pas montré de bénéfice malgré une diminution des triglycérides dépassant les 20% (92–95). L'essai PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes*) a comparé placebo vs. pemafibrate, un agoniste sélectif du PPAR- $\alpha$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$* ) chez des patients DT2 avec une hypertriglycéridémie (allant de 200 à 499 mg/dl) et une hypo-HDLémie (<40mg/dl). Sur une durée de 3.4 ans, malgré une baisse de 26,2% des triglycérides, aucun bénéfice significatif sur le MACE n'a été démontré (aHR=1,03; IC 95% : 0,91-1,15) (96). En revanche, l'essai REDUCE-it (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*) a montré un bénéfice significatif sur le MACE à 4,9 ans (HR, 0,75 ; IC 95% : 0,68-0,83;  $p < 0.001$ ) dans le bras icosapent ethyl 4g/jour+ statine vs. placebo + statine, avec une efficacité identique quel que soit le niveau de triglycérides initial ou à un an de traitement. Ces résultats positifs font suite à une longue suite d'essais thérapeutiques décevants avec cette classe thérapeutique. L'ensemble des mécanismes expliquant le bénéfice sont à l'étude. La formulation différente des acides gras entre les essais peut expliquer les différences de résultats. Il est avancé aussi un possible effet stabilisateur de plaque et la réduction de l'inflammation de bas grade (97).



D'autres molécules avec une action puissante sur la réduction du LDL-cholestérol sont actuellement en cours de développement, parmi lesquelles l'inclisiran, qui inhibe la production hépatique de PCSK9 et l'acide bempédoïque, un inhibiteur de l'ATP citrate lyase.

### **II.1.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques**

Plusieurs études ont montré que l'augmentation du cholestérol total et la baisse du cholestérol HDL était associé à l'AMI (74,98). Les études observationnelles et de randomisation mendéliennes ont confirmé l'association entre cholestérol LDL élevé et AMI avec des augmentations de risque de 32% en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (99).

L'étude observationnelle de Arya et al. portant sur plus de 155 000 patients s'est intéressée au bénéfice spécifique conféré par le traitement par statine sur les évènements artériels périphériques. Le risque d'amputation et de mortalité était significativement plus bas chez les sujets sous statine versus traitement anti-thrombotique seul, avec un effet plus marqué sous statine de haute intensité (HR amputation = 0,67; IC 95% : 0,61-0,74 et HR mortalité = 0,74; IC 95% : 0,70-0,77) (100).

L'essai randomisé HPS (*Heart Protection Study Collaborative Group*) a montré une réduction de 16% des évènements artériels périphériques à 5 ans chez des patients à haut risque cardio-vasculaire traités par simvastatine 40mg/jour vs. placebo (différence de cholestérol LDL de 39 mg/dl entre les deux groupes). La diminution du risque était principalement en lien avec les revascularisations périphériques, la différence n'étant pas significative pour les amputations et la mortalité d'origine artérielle périphérique (101).

Dans une analyse secondaire de l'étude FOURIER, le traitement par evolocumab réduisait les MALEs (Major Adverse Lower Limb Events) de 42% (HR=0,58 ; IC 95% : 0,38–0,88 ; p=0.0093) en comparaison à la statine, avec une relation linéaire entre la baisse du cholestérol LDL et la réduction du MALE (p=0,026), même pour un cholestérol LDL <10mg/dl. Cette étude a donc démontré qu'au-delà du traitement par statine, un bénéfice sur le MALE pouvait être atteint avec une réduction drastique du LDL-cholestérol (102).

## **II.2. Anti-hypertenseurs et bénéfice cardio-vasculaire**

### **II.2.1. Bénéfice sur les évènements coronaires**

Les essais randomisés ont démontré à plusieurs reprises les bénéfices du contrôle tensionnel sur la maladie coronaire, le risque d'accident vasculaire cérébral et la maladie rénale. La prise en charge thérapeutique passe par les règles d'hygiène de vie (régime dit méditerranéen, activité physique, diminution des apports sodés) et les traitements en privilégiant une bithérapie d'emblée avec un Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou Antagoniste du

récepteur de l'angiotensine (ARA2), en particulier chez le patient porteur d'une atteinte d'organe cible.

L'essai LOOK AHEAD (*Action for Health in Diabetes*), malgré ses résultats décevants sur les évènements cardio-vasculaires, a montré les bénéfices de la perte de poids sur le profil tensionnel chez des patients DT2 en surpoids ou obésité. Une perte de poids d'au moins 5% était associée à une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique, avec un bénéfice supplémentaire pour des pertes de poids plus importantes (103).

Toutes les thérapeutiques anti-hypertensives peuvent être utilisées mais le niveau de preuve le plus fort a été retrouvé avec la classe des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (IEC/ARA2). Dans l'étude CAPPP (*Captopril Prevention Project*) ayant inclus 4,9% de patients DT2, les patients dans le bras captopril avait un risque relatif d'infarctus du myocarde, de mortalité coronarienne et d'accident vasculaire cérébral ischémique, significativement diminué par rapport à un traitement par diurétiques et/ou  $\beta$ -bloquant (104). L'essai LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) a montré des résultats similaires chez des patients porteurs d'hypertrophie ventriculaire gauche dans le bras losartan vs. atenolol (HR= 0,87, IC 95% : 0,77–0,98, p=0,021) (105). L'essai ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) a randomisé des sujets DT2 à haut risque ou en prévention secondaire, en 2 bras : un groupe intensif de contrôle tensionnel et glycémique comparé à un groupe de traitement standard. Le groupe intensif utilisait, en comparaison du placebo, une association fixe perindopril + indapamide. Dans le bras intensif, la réduction des évènements macro et microvasculaires était de 9% (p=0,04) avec pour chaque composante une réduction similaire. Les résultats perdaient leur significativité lorsque les évènements étaient pris séparément (p=0,16 pour les évènements macrovasculaires et microvasculaires pris séparément) (106). Une méta-analyse récente sur 16 études menées chez des patients diabétiques n'a pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation des IEC/ARA2 sur la mortalité toutes causes (RR= 0,95, IC 95% : 0,85-1,05, p=0,29), la mortalité cardio-vasculaire (RR=0,84, IC 95% : 0,68-1,04, p=0,11) ou l'incidence des maladies cardio-vasculaires (RR=0,93, IC 95% : 0,68-1,04, p=0,11)(107).

Certaines thérapeutiques anti-diabétiques ont aussi un effet favorable sur la baisse de la pression artérielle. Les analogues du GLP-1 entraînent une baisse de la pression artérielle systolique modérée, d'environ 1 à 2,5 mmHg avec une augmentation légère de la fréquence cardiaque de l'ordre de 2 à 2,5 battements par minute. En raison de leur mécanisme d'action (détaillé dans le paragraphe II.3.6), les ISGLT2 induisent aussi une baisse un peu plus importante de la pression artérielle, d'environ 3,5 mmHg sans majoration de la fréquence cardiaque.

Citons enfin la finérénone, qui a fait l'objet d'une autorisation récente de mise sur le marché européen. Il s'agit d'un antagoniste sélectif non stéroïdien du récepteur des minéralocorticoïdes, indiqué pour le traitement des patients DT2 porteurs d'une maladie rénale chronique avec albuminurie, traités par IEC/ARA2.

Cette autorisation est issue des essais FIDELIO (*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*) et FIGARO-DKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*), ayant inclus des patient DT2 avec:

- débit de filtration glomérulaire  $>60\text{ml/min/1,73m}^2$  et albuminurie entre 300mg/g et 5000mg/g
- débit de filtration glomérulaire entre 25 et 90  $\text{ml/min/1,73m}^2$  et albuminurie entre 30 et 300mg/g.

La finérénone réduisait la survenue des évènements rénaux et du MACE (4 points) de 13% ( $p=0,03$ ), un bénéfice tiré principalement par la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR= 0,71; IC 95% : 0,56 to 0,90) (108,109).

### **II.2.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques**

Chez le patient porteur d'AMI, comme montré dans l'analyse post-hoc de l'essai INVEST (*INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study*), la relation entre MACE et pression artérielle systolique suit une courbe en J, les pressions systoliques inférieures à 110-120mmHg devant être évitées. Concernant les molécules d'intérêt, l'essai HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) a montré le bénéfice sur les évènements cardiovasculaires de l'utilisation du ramipril dans une population de patients à haut risque, dont environ 43% avec AMI. La diminution du critère composite (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) était de 28% ( $p<0,001$ ), indépendamment de la présence ou non d'une hypertension artérielle (110). Le bénéfice des IEC/ARA2 sur le MACE (HR=0,76, IC 95% : 0,8–0,99,  $p=0,04$ ) restait significatif dans une population de patients présentant une ischémie critique des membres inférieurs sans toutefois présenter d'avantage sur le MALE (HR=0,97, IC 95% : 0,69–1,35,  $p=0,2$ ) (111).

En résumé, l'atteinte des objectifs de pression artérielle est un élément indispensable au bon contrôle cardio-vasculaire. L'intérêt des IEC/ARA2 dans l'AMI réside dans leur bénéfice sur le MACE.

### **II.3. Traitements du diabète et bénéfice cardio-vasculaire**

La stratégie de prise en charge du DT2 est progressivement passée d'une attitude gluco-centrée à une attitude centrée sur le patient, avec une prise en compte des comorbidités cardio-rénales. La question de la sécurité cardio-vasculaire apportée par les molécules anti-

diabétiques est un enjeu central pour guider la prescription. La controverse sur la rosiglitazone en 2008, a conduit la *Food and Drug Administration* (FDA) à exiger une étude d'innocuité cardiovasculaire, versus placebo, pour tout nouveau traitement du diabète mis sur le marché. Notons que lorsque ces études démontrent la sécurité, le bénéfice cardio-vasculaire est aussi recherché.

Cependant, les nombreux essais avec des molécules novatrices ayant prouvé un bénéfice (analogues du GLP-1 et ISGLT2), ne doivent pas faire oublier l'absolue nécessité d'un bon contrôle glycémique dans la prévention du risque cardio-vasculaire (112,113), défini par un objectif d'HbA1C <7%. Nous ne détaillerons ici que les classes thérapeutiques disponibles sur le marché français.

### **II.3.1. Metformine**

La Metformine est le traitement historique du diabète et reste encore positionné comme le traitement de première ligne dans les recommandations de la Société Francophone du Diabète (114). Son bénéfice cardio-vasculaire sur une population en prévention primaire a été montré dans le sous-groupe de patients en surpoids ou obèses de l'étude UKPDS, avec une réduction de 50% de la mortalité cardio-vasculaire, de 39% des infarctus du myocarde et de 41% des accidents vasculaires cérébraux ischémiques sur une période de 10,7 années (115), avec un maintien du bénéfice lors du suivi à 10 ans (113). Une méta-analyse de 13 études n'a pas montré de significativité statistique, même si, numériquement, la metformine diminuait tous les événements (sauf l'accident vasculaire cérébral) (116):

- HR mortalité toutes causes = 0,96 (IC 95% : 0,84-1,09)
- HR mortalité cardio-vasculaire = 0,97 (IC 95% : 0,80-1,16)
- HR infarctus du myocarde = 0,89 (IC 95% : 0,75-1,06)
- HR accident vasculaire cérébral ischémique = 1,04 (IC 95% : 0,73-1,48)
- HR artériopathie des membres inférieurs = 0,81 (IC 95% : 0,50-1,31)

Malgré l'absence d'essai randomisé, la metformine reste encore un pilier du traitement du DT2. Parmi les arguments plaidant en faveur de la metformine, citons son faible coût, sa sécurité d'utilisation sous respect des contre-indications (en particulier rénales), et un recul d'expérience de plusieurs dizaines d'années. Enfin, l'ensemble des essais thérapeutiques récents ont été réalisés en ajout de la metformine, même si des méta-analyses récentes n'ont pas retrouvé de différence dans les événements cardiovasculaires avec ou sans metformine dans les essais sur les ISGLT2 (117) et les analogues du GLP-1 (118).

### **II.3.2. Sulfamides hypoglycémiantes**

A l'instar de la metformine, très peu d'essais ont évalué la sécurité cardio-vasculaire des sulfamides. L'essai CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes*) a testé la sécurité cardio-vasculaire du linagliptine vs. glimepiride (119) et l'essai ADVANCE a testé le glicazide, à libération modifiée, dans une stratégie de contrôle glycémique intensif vs. une stratégie classique comprenant metformine, glitazone, acarbose ou insuline (112). S'il n'y avait pas de bénéfice cardio-vasculaire dans le bras intensif glicazide, aucun signal inquiétant de sécurité cardio-vasculaire n'a été retrouvé. Dans une étude de vraie-vie, en comparaison à la metformine, les sulfamides étaient associés à une augmentation de la mortalité toute cause et d'origine cardio-vasculaire sauf pour le glicazide et le repaglinide (120). Les différences constatées peuvent trouver une explication dans le profil des patients, plus fragiles et âgés dans les études observationnelles que dans les essais thérapeutiques.

### **II.3.3. Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4**

Cinq essais randomisés ont évalué la sécurité et l'efficacité cardio-vasculaire des inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4 (IDPP4) dans des populations de patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire : Saxagliptine, alogliptine, sitagliptine et linagliptine vs. placebo et linagliptine vs. glimepiride (119,121–124). La non-infériorité vis-à-vis du MACE a été démontrée sur l'ensemble de ces essais mais pas la supériorité. L'étude SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assesment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) a mis en évidence une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le bras saxagliptine vs. placebo (125). L'essai EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) retrouvait numériquement plus d'épisodes d'insuffisance cardiaque dans le bras alogliptine sans atteindre la significativité (126). Aucune augmentation des épisodes d'insuffisance cardiaque n'a été retrouvé avec la sitagliptine et la linagliptine en comparaison au placebo (124,127).

### **II.3.4. Insuline**

Deux insulines basales ont fait l'objet d'études de sécurité cardio-vasculaire, avec des résultats comparables. L'essai ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*) a étudié la glargine U100 vs. prise en charge standard (Metformine et sulfamides majoritairement) sur une durée de 6,2 ans chez des patients intolérants au glucose, en hyperglycémie à jeun ou DT2. L'objectif de glycémie à jeun était <95mg/dl. L'incidence des événements cardio-vasculaires n'était pas statistiquement différente entre les groupes, cependant une augmentation des hypoglycémies et du poids était notée dans le bras glargine (128).

De même, l'essai DEVOTE (*A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events*) a comparé l'insuline degludec à la glargine U100 et n'a pas retrouvé de différence en termes de MACE après 1,8 ans. A noter, la proportion des hypoglycémies était significativement plus faible dans le bras degludec (129).

### II.3.5. Analogues du GLP-1

Sur les 8 essais de sécurité cardio-vasculaires ayant étudié les analogues du GLP-1, 3 ont démontré la sécurité sans bénéfice supplémentaire : il s'agit de l'essai ELIXA (lixisenatide 10 ou 20 $\mu$ g/jour chez des patients DT2 suite à un syndrome coronarien aigu) (130), de l'essai EXSCEL (exenatide retard chez des patients DT2 dont 73% avaient eu un évènement cardio-vasculaire) (131) et de l'essai PIONEER 6 (semaglutide oral chez des patients DT2 ayant déjà fait un évènement ou à haut risque cardio-vasculaire)(132). Les autres essais ont démontré la supériorité sur le MACE avec la molécule d'intérêt vs. placebo : essai LEADER (liraglutide 1,8mg/jour), SUSTAIN-6 (Semaglutide 0,5 ou 1mg/jour), HARMONY OUTCOMES (Albiglutide), REWIND (Dulaglutide 1,5mg/semaine) et AMPLITUDE-O (Efgpeglinatide) (133–137). A noter que seul le dulaglutide a montré une réduction des évènements cardio-vasculaires chez les patients en prévention primaire.

La méta-analyse de Sattar et al. a inclus 7 essais à l'exception de l'étude ELIXA, compte tenu d'un profil patient particulier avec syndrome coronarien aigu récent et une molécule à brève durée d'action. Sur les 7 essais, les analogues du GLP-1 s'accompagnaient :

- d'une réduction du MACE de 15% (HR= 0.85 ; IC 95% : 0.80–0.90, p<0,001)
- d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire de 15% (HR= 0.85, IC 95% : 0.78–0.93, p=0,0005)
- d'une réduction des infarctus du myocarde fatals ou non fatals de 12% (HR= 0,88, IC 95% : 0,81–0,96, p=0,0048)
- d'une réduction des accidents vasculaires cérébraux fatals ou non fatals de 19% (HR= 0,81 ; IC 95% : 0,74–0,90, p<0,0001) (138).

Le bénéfice était plus important en cas de maladie cardio-vasculaire établie que chez le patient sans antécédent (respectivement HR à 0,85 et 0,94), avec un p d'interaction à la limite de la significativité ( $p_{int}=0,068$ ).

Sur l'ensemble des analogues du GLP-1 disponibles en France, seul le liraglutide a fait l'objet d'une analyse des évènements périphériques et a montré une réduction des amputations au cours d'une analyse post-hoc de LEADER (133). Une étude de vraie vie sur 2 cohortes italiennes de la région des Pouilles et de la Lombardie a confirmé l'effet bénéfique des

analogues du GLP-1 (HR 0,72, IC95% : 0,64-0,82, pour la Lombardie; HR 0,80, IC95% : 0,67-0,98, pour les Pouilles) (139).

### **II.3.6. Inhibiteur du Sodium/Glucose Cotransporteur 2 (ISGLT2)**

#### **II.3.6.1. Bénéfice cardio-vasculaire et rénal**

L'arrivée des ISGLT2 sur le marché a révolutionné la prise en charge du diabète en termes de protection cardio-rénale. Depuis l'arrivée de la classe des inhibiteurs du système Rénine-Angiotensine au début des années 2000, aucune molécule n'avait montré une telle efficacité sur le pronostic rénal. Les molécules disponibles en France, la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine, ont montré une réduction drastique des événements composites rénaux respectivement de 39 et 28% (140–142), de la mortalité cardio-vasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée ou conservée (143–147). Une méta-analyse sur les 6 essais randomisés contre placebo a montré une diminution significative de MACE de 10% (HR=0,81, IC 95% : 0,4–0,90), de la mortalité d'origine cardio-vasculaire de 22% (HR= 0,78; IC 95% : 0,73-0,84), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 32% (HR= 0,68; IC 95% : 0,61-0,76) et des événements composites rénaux de 38% (HR=0,68; IC 95% : 0,61-0,76) (148). Le bénéfice pour les 3 critères sus-cités était identique avec ou sans maladie cardio-vasculaire sous-jacente (respectivement,  $p_{int}=0,63$ , 0,62 et 0,73). A noter, qu'il n'y avait pas de bénéfice significatif sur le MACE avec la dapagliflozine (145) ni sur le MACE et les critères rénaux pour l'ertugliflozine (149). En revanche, le bénéfice sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque persistait. Les différences peuvent tenir aux populations d'étude, au niveau de sélectivité de chaque molécule vis-à-vis du SGLT2 ou encore aux écarts dans le recueil des événements.

A la lumière de ces résultats, les analogues du GLP-1 et les ISGLT2 se sont positionnés en première ligne dans la stratégie thérapeutique du patient DT2 avec maladie athéroscléreuse, de façon indépendante du contrôle glycémique et de leur IMC. Depuis 2019, les recommandations de l'ESC puis de l'EASD recommandent l'utilisation de ces classes thérapeutiques en première ligne chez le patient avec maladie cardio-vasculaire ou rénale, indépendamment de la metformine (150,151).

#### **II.3.6.2. Inhibiteur du Sodium/Glucose Cotransporteur 2 (ISGLT2) et amputation ou comment relancer le débat sur le lien diurétique et amputation**

Le mode d'action original des ISGLT2, en ciblant le rein, entraîne une glycosurie, une diurèse osmotique et une natriurèse à l'instar de l'action d'un diurétique. L'arrivée des ISGLT2 a relancé un débat ancien sur le lien entre diurétiques et amputations.

L'essai CANVAS a montré chez les sujets DT2 à haut risque cardiovasculaire, une augmentation des amputations de 97% dans le bras canagliflozine (6.3 vs 3.4 patients pour 1000 patients-années), principalement sous la cheville. Le risque absolu d'amputation était le plus élevé chez les sujets diabétiques déjà porteurs d'AMI ou avec antécédent d'amputation mais le risque relatif entre les deux sous-groupes était similaire (147). En revanche, l'étude CREDENCE (*Canagliflozine and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'amputation (142). Il faut cependant signaler qu'un amendement au protocole a recommandé aux médecins d'examiner les membres inférieurs des patients et d'interrompre le traitement si nécessaire. Ce résultat montre qu'il est possible de diminuer le risque d'amputation si une vigilance est instaurée. Une analyse poolée des 30 études utilisant la dapagliflozine s'est avérée avoir une puissance insuffisante pour conclure de façon certaine (152). Dans l'analyse post-hoc de l'essai EMPAREG-OUTCOME (empagliflozine), aucune différence significative en termes d'amputation n'a été retrouvée (153).

Les données de pharmacovigilance, les études de registres et les méta-analyses ont pourtant conduit à des résultats contradictoires (154–158). La méta-analyse de Lin et al. a analysé l'impact vasculaire de l'utilisation des ISGLT2 à des comparateurs actifs ou à des placebos. Le risque d'amputation et d'AMI était non significativement augmenté (OR=1,24, IC 95% : 0,93-1,64, p=0,14), particulièrement en lien avec l'utilisation de canagliflozine (OR=1,55, IC 95% : 0,94-2,54, p=0,09) (159).

Une méta-analyse récente d'une équipe Française sur des données agrégées n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'amputation sous ISGLT2. La balance entre « amputation et MACE » et « amputation et insuffisance cardiaque » reste en faveur de l'utilisation des ISGLT2 (160). Pour 1000 individus traités pendant 3,5 années, 22 tireront un bénéfice des ISGLT2 (9 MACE, 11 hospitalisations pour insuffisance cardiaque et 2 cas d'insuffisance rénale terminale évités). Seize amputations sont attendues dans cette population. Trois amputations supplémentaires sont possibles sous ISGLT2. Le bénéfice net entre « MACE et amputation » est donc de 6 évènements évités, et celui entre « hospitalisation pour insuffisance cardiaque et amputation » est de 8 hospitalisations évitées. Ceci plaide en faveur d'une balance bénéfice risque favorable pour les ISGLT2 (160).

Afin d'apporter un niveau de preuve supplémentaire, l'étude de Paul et al. a rapporté des données de vraie vie issues du *Centricity Electronic Medical Records* couvrant l'ensemble des états américains et portant sur plus de 3 000 000 de patients DT2, entre 1995 et Septembre 2018 (161). Environ 170 000 (5%) étaient traités par ISGLT2. Une AMI pré-existante multipliait par 4 le risque d'amputation (IC95% : 3,6-6,0). Pour des suivis allant de 1,8 ans (groupe ISGLT2) à 4,9 ans (autres antidiabétiques que ISGLT2, DPP-4 inhibiteurs et analogues du



GLP-1), il n'y avait pas de différence en termes d'incidence des amputations entre les classes ISGLT2, DPP-4 inhibiteurs, analogues du GLP-1 et sans antidiabétiques oraux. L'incidence dans le groupe ISGLT2 était de 1,26 pour 1000 personnes-années (IC95% : 1,14-1,39). Le risque ajusté sur le score de propension était non significativement différent entre ISGLT2 et GLP-1, tandis qu'il était réduit respectivement de 32% et de 54% en comparaison aux DPP-4 inhibiteurs et aux autres antidiabétiques oraux (Figure 3).

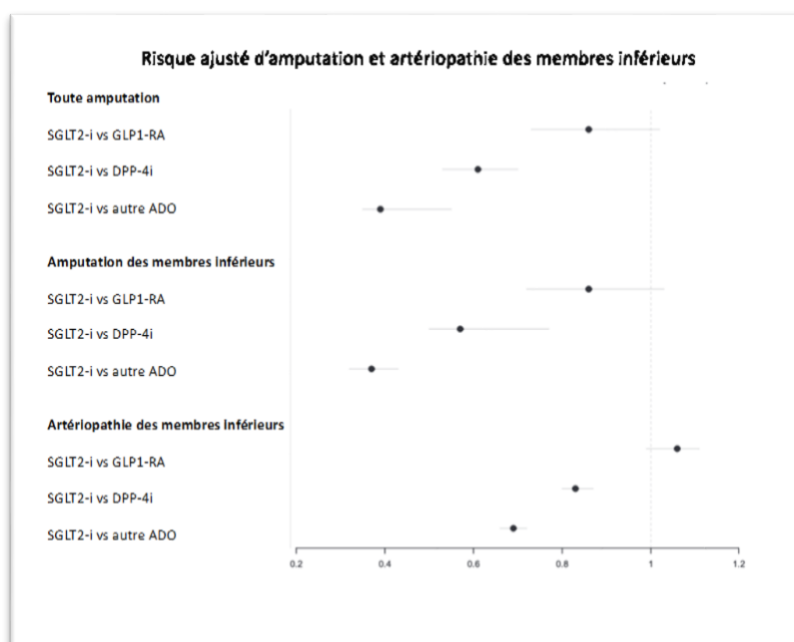


Figure 3 : risque ajusté d'amputations et d'artériopathie des membres inférieurs  
D'après Paul et al. (161)

Parmi les patients sous ISGLT2, 46% étaient sous canagliflozine seule, 21% sous dapagliflozine seule, 23% sous empagliflozine seule et 10% exposés à des multiples molécules. Il n'y avait pas de différences entre les 4 groupes en termes d'incidence des amputations. On peut s'interroger sur la différence d'incidence entre l'essai CANVAS (6,5/1000 personnes-années) et cette étude de vraie-vie (1,26/1000 personnes/année). L'écart est à rapprocher des caractéristiques des populations incluses, avec une population d'étude à plus haut risque cardio-vasculaire et présentant 20% d'antécédent d'amputation dans CANVAS. L'aspect relativement rassurant de ces résultats doit être pondéré par la faible durée de suivi, les ISGLT2 étant disponibles aux Etats-Unis depuis 2013. Pour finir, il est intéressant de noter que l'incidence de l'artériopathie des membres inférieurs, chez les sujets sans antécédent, était significativement plus faible dans le bras traité par ISGLT2 (IC95% : 11-12) comparé au bras DPP-4 inhibiteur (IC95% : 15-16). Chez les patients sélectionnés, les ISGLT2 ont donc un bénéfice substantiel sur le contrôle des facteurs de risque d'amputation (161).

#### **II.4. Diurétiques et risque d'amputation : pistes physiopathologiques**

Les premières observations de la possible imputabilité des diurétiques dans la survenue des événements artériels périphériques ont été rapportées dans les années 1970 (162,163). Après retrait des diurétiques et réhydratation, les auteurs ont assisté à une amélioration spectaculaire de l'état vasculaire chez des sujets âgés initialement en ischémie de membre. Les hypothèses avancées étaient l'hypovolémie induite par la déshydratation et l'hypercoagulabilité entraînant des occlusions distales.

La méta-analyse de Lin et al. offre des résultats originaux par rapport aux autres études sur le sujet quant aux mécanismes potentiels sous-tendant l'association entre diurétiques et amputation. En effet, la perte de poids et la baisse de pression artérielle (systolique ou diastolique) chez les utilisateurs d'ISGLT2 était associée à la survenue des amputations, de l'AMI et du pied diabétique (159). Les ISGLT2 sont responsables d'une diurèse osmotique et d'une excrétion urinaire de glucose entraînant des modifications hémodynamiques et une diminution du volume intravasculaire. La perte de poids sous ISGLT2 survient dans les 4 à 8 semaines après le début du traitement, en lien avec la majoration de la diurèse, sans modification de la masse grasse (164). L'impact particulier de la canagliflozine serait lié à des différences de sélectivité entre les récepteurs SGLT1 et SGLT2 dans les tissus et leur biodisponibilité. A ce jour, aucun mécanisme n'a cependant été prouvé et on peut objecter que l'effet diurétique des ISGLT2 est surtout présent à l'initiation du traitement, alors que l'augmentation de l'incidence des amputations se voit sur le long terme. Sur un plan clinique, une attention particulière doit être portée à l'évolution de la pression artérielle et du poids à l'introduction de l'ISGLT2 chez les sujets à risque d'AMI. La récente prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) recommande la prudence avant de prescrire un ISGLT2 lorsqu'il existe un antécédent d'amputation des membres inférieurs d'origine ischémique et insiste sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque dans le cadre d'une décision médicale partagée (114).

Comment identifier les sujets à risque d'amputations ? En dehors des facteurs de risque connus (pied diabétique, AMI, neuropathie diabétique, infection, retard de cicatrisation...), plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt de biomarqueurs.

Une étude ancienne a montré qu'un taux d'hémoglobine  $\geq 7$  mmol/l (11,3g/dl) et un taux d'hématocrite  $\geq 40\%$  étaient associés à la survenue des amputations sous le genou en cas de gangrène ischémique. En revanche, l'association n'était pas significative chez le sujet diabétique (165).

La copeptine est la partie C-terminale de la pré-pro-vasopressine, elle est sécrétée de façon équimolaire avec la vasopressine. Il s'agit donc d'un marqueur du volume circulant. Elle est

majorée en cas d'augmentation de l'osmolalité plasmatique ou de diminution du volume artériel circulant. Dans une cohorte de patients diabétiques de type 1 et de type 2, la valeur de copeptine basale, selon les tertiles, était significativement associée à l'incidence des amputations. En analyse de Cox, dans la population de patients DT2, la concentration de copeptine basale était significativement associée au risque d'amputation (Hazard ratio pour une augmentation de 1 Déviation standard du log (copeptine)=1,42 (IC 95% : 1,15-1,74), p=0,001). Il s'agit donc d'un marqueur qui pourrait s'avérer utile pour identifier les sujets à risque (166).

Le taux d'amputation a été significativement réduit par la technique de l'hémodilution hémodynamique dans une étude de faible effectif menée sur des sujets en ischémie critique de membre (167). L'hémodilution hémodynamique consiste en la substitution de 10ml/kg de sang par un soluté macrovasculaire avec un hématoците cible de 35%.

## **II.5. Antithrombotiques et bénéfice cardio-vasculaire**

### **II.5.1. Bénéfice sur les évènements coronaires**

Chez le patient diabétique sans antécédent cardio-vasculaire, l'essai ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) est actuellement l'étude de référence ayant comparé l'Acide Acétylsalicylique (AA) vs. placebo sur une durée de 7,4 ans. L'utilisation de l'AA dans cette population s'accompagnait d'une réduction du MACE de 12%, avec cependant une augmentation des saignements dits majeurs de 29%. Le nombre de patients à traiter pour éviter un évènement était de 91 et celui pour entraîner un saignement dit « majeur » de 112. Les saignements étaient majoritairement d'origine gastro-intestinale (168), un risque pouvant être réduit par l'ajout d'inhibiteur de la pompe à protons (169). Les études observationnelles et les essais randomisés ont montré des prévalences et des incidences similaires des saignements d'origine gastro-intestinale ou d'autre origine, que ce soit avec l'AA ou avec un inhibiteur du récepteur P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (clopidogrel ou ticagrelor). La survenue d'une hémorragie gastro-intestinale semble donc être en lien avec des lésions pré-existantes de la muqueuse, plutôt qu'un effet spécifique du traitement anti-plaquettaire. Chez les patients diabétiques sans maladie cardio-vasculaire, l'introduction de l'AA doit donc être pesée selon la balance bénéfice-risque, en prenant en compte le niveau de risque cardio-vasculaire et de saignements.

Chez les sujets diabétiques ayant déjà fait un évènement coronarien, donc à très haut risque, la mise sous AA à faible dose fait l'objet d'une recommandation de grade A (84), les essais ADAPTABLE (*Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term*) et CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS*) ayant montré des efficacités

comparables entre les faibles posologies (75-100mg) et des posologies plus élevées (300-325mg) (170,171).

Chez le sujet asymptomatique, l'AA 75 ou 100mg peut être envisagée pour prévenir le premier évènement en pesant la balance bénéfice-risque (172). En revanche, chez le patient porteur d'une maladie cardiovasculaire asymptomatique et à haut risque, le bénéfice net de l'AA est supérieur et doit donc être considéré dans une approche individualisée.

### **II.5.2. Bénéfice sur les évènements artériels périphériques**

Le rationnel du bénéfice de l'anti-agrégation plaquettaire sur les évènements artériels périphériques repose sur les études anatomiques de membres inférieurs ayant révélé des thromboses de plaques et des phénomènes de micro-embolisation. Le challenge à relever réside dans l'identification de molécules ayant un bénéfice à la fois sur le MACE et le MALE dans la population porteuse d'AMI, tout en conservant un profil de sécurité vis-à-vis du risque hémorragique. Jusqu'à une date relativement récente, peu d'essais cliniques avaient été conduits chez les patients porteurs d'AMI (173).

Historiquement, les données sur le bénéfice de l'anti-agrégation plaquettaire dans l'AMI sont dérivées d'essais randomisés ou de méta-analyses ayant évalué le MACE chez les sujets porteurs d'AMI. La méta-analyse issue de la collaboration des *Antithrombotic Trialists* (ATT), a montré que le traitement par AA (à plusieurs dosages) était associé à une réduction du MACE de 22% (174). Les recommandations actuelles ont positionné l'AA dans la stratégie thérapeutique de l'AMI sur la base de son bénéfice sur le MACE, tandis que les données sur les évènements artériels périphériques n'ont pas démontré de manière concluante une réduction significative des évènements (175–177).

L'essai TRA2°P-TIMI 50 (*Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis*), a testé le vorapaxar, un antagoniste du récepteur activé par la protéase-1, chez plus de 26 000 patients porteurs de maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, AMI) en comparaison au placebo. Dans la cohorte des 3787 patients porteurs d'AMI, aucun bénéfice sur le MACE n'a été montré (HR=0,94, IC 95% : 0,78–1,14; p=0.53), avec cependant une augmentation significative des épisodes hémorragiques (HR=1,62, IC 95% : 1,21–2,18; p=0.001). A noter, un bénéfice significatif dans le bras vorapaxar sur les revascularisations artérielles périphériques (HR=0,84; IC 95% : 0,73–0,97; p=0.017) et les hospitalisations pour ischémie aiguë des membres inférieurs (HR=0,58; IC 95% : 0,39–0,86; p=0.006) (178).

Les inhibiteurs du récepteur P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (clopidogrel ou ticagrelor) ont fait l'objet d'essais randomisés dans les populations atteintes d'AMI. Dans l'essai CAPRIE (*clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*), le clopidogrel réduisait le MACE de 23,8% (IC 95% : 8,9-

36,2,  $p=0,0028$ ) par rapport à l'AA, sans effet significatif sur la mortalité d'origine vasculaire (179). Le ticagrelor n'a, quant à lui, pas montré de bénéfice sur les événements cardio-vasculaires en comparaison au clopidogrel chez des patients avec AMI symptomatique (172). L'essai CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) n'a pas prouvé de supériorité de l'association Clopidogrel+AA vs. AA seul (175). A la lumière de l'ensemble de ces résultats, les recommandations actuelles de l'ESC positionnent l'AA ou le clopidogrel en monothérapie en première ligne chez le sujet porteur d'AMI symptomatique (84).

Les essais plus récents, notamment avec le rivaroxaban, se sont attachés à étudier plus spécifiquement les MALE en tant qu'objectifs primaires ou secondaires (180,181).

## **II.6. Rivaroxaban et risque cardio-vasculaire**

Malgré un traitement optimisé, les sujets porteurs de maladie cardio-vasculaire ont un risque de récurrence compris entre 15 et 25% à 4 ans selon les données du registre REACH, le risque d'évènement étant particulièrement élevé en cas de maladie polyvasculaire (HR=1,99,  $p<0,001$ ), d'insuffisance cardiaque (HR= 1,71,  $p<0,001$ ), d'évènement ischémique dans l'année précédente (HR=1,71,  $p<0,001$ ) ou de diabète (HR=1,44,  $p<0,001$ ) (182). Ce résultat a amené à proposer des thérapeutiques anticoagulantes associées à l'anti-agrégation plaquettaire. Chez des patients porteurs de maladie artérielle périphérique (AMI et/ou atteinte carotidienne), l'ajout de warfarine (objectif d'INR entre 2 et 3) à un traitement anti-plaquettaire s'est avéré décevant par rapport au traitement anti-plaquettaire seul (RR MACE=0,92, IC 95% 0,73-1,16,  $p=0,48$ ) avec, de surcroît, une majoration des hémorragies sévères (RR=3,41, IC 95% : 1,84-6,35,  $p<0,001$ ) (183). Quelques années plus tard, l'essai COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) a testé la supériorité du rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour + AA 100mg par jour vs rivaroxaban 5mg 2 fois par jour vs AA 100mg par jour chez des sujets porteurs d'une maladie coronaire ou artérielle périphérique stable. Le critère principal de jugement était un composite entre la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral ou de la mortalité d'origine cardio-vasculaire. Compte tenu du risque d'attendu d'hémorragies gastro-intestinales, les patients qui ne prenaient pas d'inhibiteurs de la pompe à protons à l'inclusion, ont été randomisés en 2 bras pour recevoir soit Pantoprazole 40mg par jour soit un placebo (184). A 3 ans, le risque du critère principal de jugement était réduit de 24% dans le bras rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour + AA 100mg par jour vs AA seul (4,1% vs 5,4%) (figure 4), avec cependant une augmentation des saignements décrits comme majeurs de 70% (ayant entraîné le décès, saignement symptomatique dans un organe critique, saignement du site opératoire nécessitant une ré-intervention ou saignement nécessitant une hospitalisation). En termes de bénéfice clinique net, le risque de survenue du critère composite « événements

cardiovasculaires » était 20% inférieur dans le bras rivaroxaban 2,5mg+AA vs AA seul. La comparaison rivaroxaban 5mg 2 fois par jour vs AA seul n'a pas montré de différence significative sur le critère principal de jugement ou le bénéfice clinique net avec cependant une augmentation des saignements majeurs sous rivaroxaban (185). L'analyse dédiée à l'utilisation du pantoprazole n'a pas retrouvé de réduction significative des événements gastro-intestinaux (hématémèse, méléna, saignement occulte, ulcère gastro-duodéal symptomatique, perforation ou obstruction) (HR=0,88, IC 95% : 0,67-1,15) mais toutefois une réduction significative des saignements gastro-intestinaux (saignements manifestes avec confirmation endoscopique ou radiographique) dans le bras pantoprazole (HR=0,52, IC 95% : 0,28-0,94, p=0,03) (186).

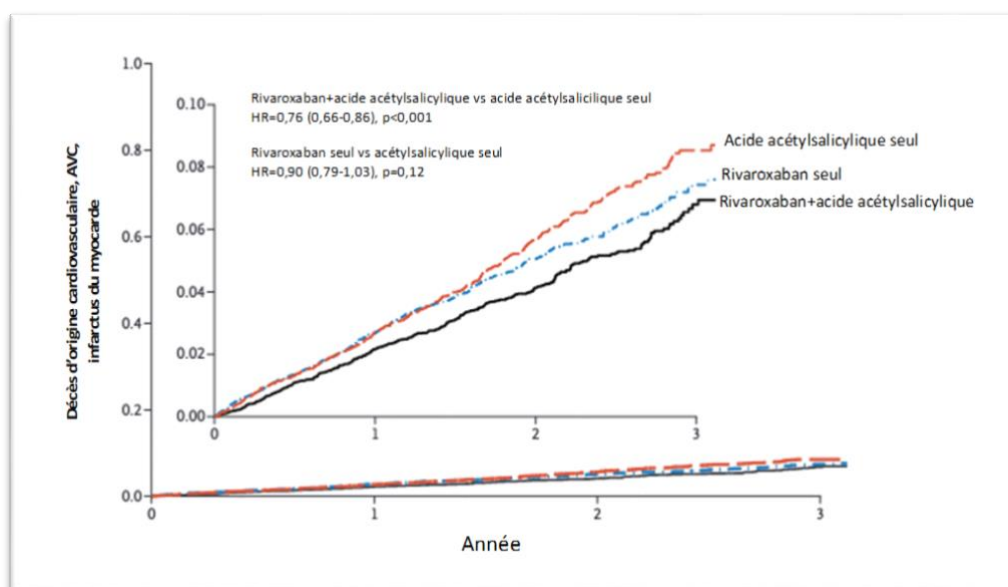


Figure 4 : Incidence du critère composite mortalité cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde chez les participants sous AA seul, AA et rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour, Rivaroxaban 5mg 2 fois par jour.

D'après Eikelboom et al. (185)

Une analyse pré-spécifiée de COMPASS s'est intéressée aux 6 922 patients porteurs de diabète dans les bras rivaroxaban 2,5 mg 2 fois par jour + AA vs AA seul. Concernant le critère principal, il était observé une diminution comparable du risque relatif entre les patients porteurs de diabète et ceux sans diabète mais la réduction du risque absolu était plus importante en cas de diabète compte tenu d'un nombre d'évènements plus élevés (2,3% vs 1,4%) (figure 5). Respectivement dans les bras rivaroxaban+AA vs. AA seul, le nombre de sujets à traiter sur 3 ans était, pour les sujets diabétiques, de 44 vs 73 et pour les sujets sans diabète de 54 vs 167.

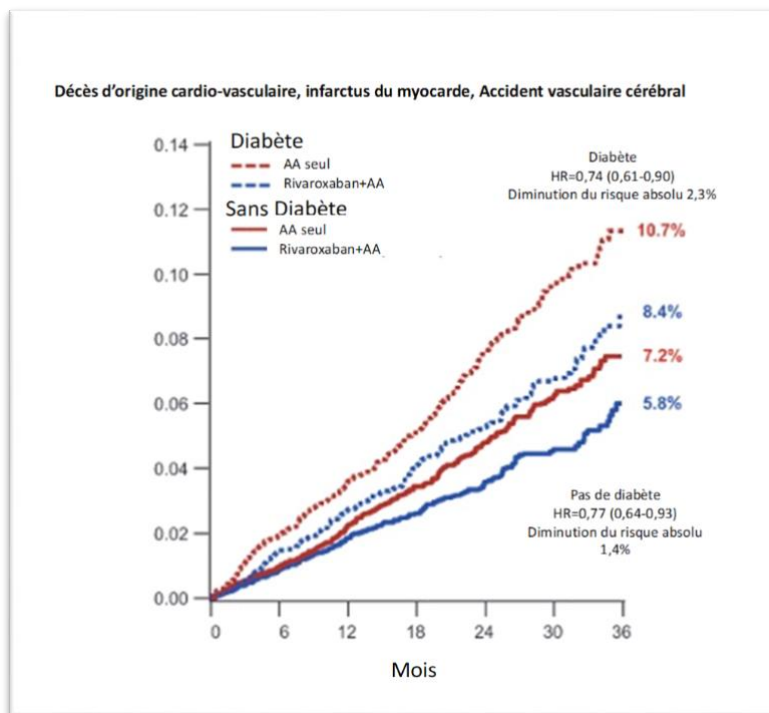


Figure 5 : Incidence du critère principal de jugement selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al. (187)

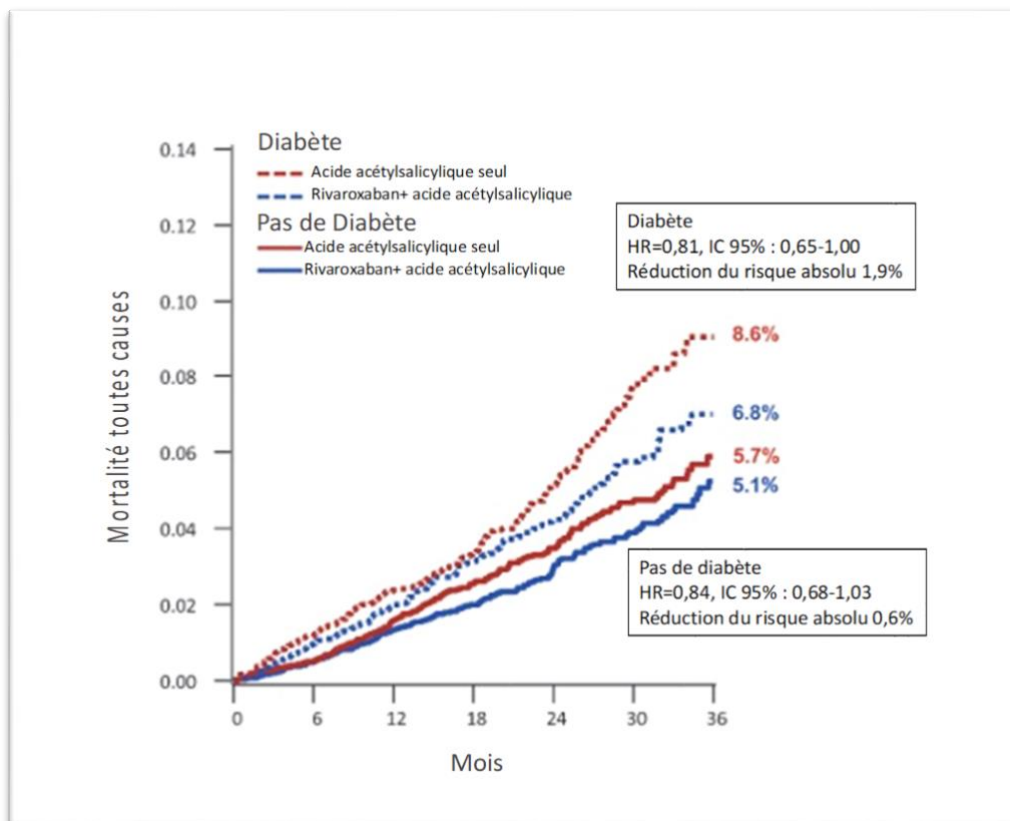


Figure 6: Incidence de la mortalité toutes causes selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al.(187)

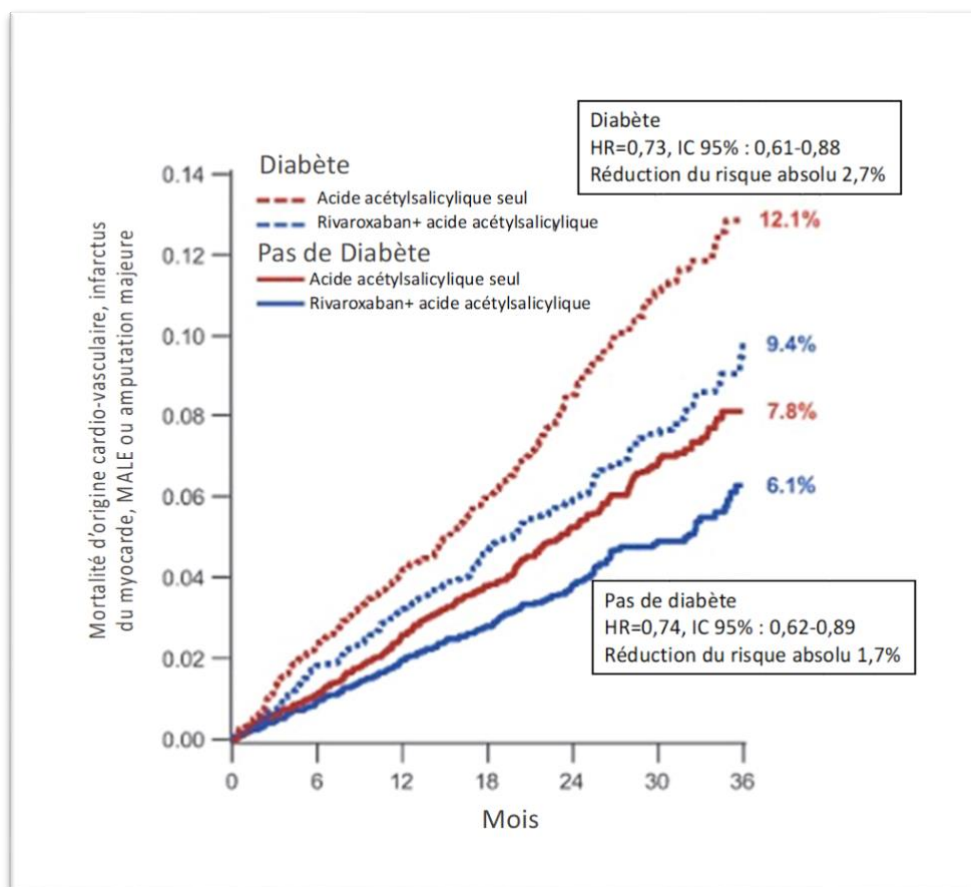


Figure 7 : incidence des événements vasculaires selon l'existence d'un diabète et d'un traitement combiné rivaroxaban/Aspirine, d'après Bhatt et al. (187)

Comme dans l'essai sur la population totale, il a été constaté une augmentation des saignements majeurs chez les sujets sous traitement combiné qu'ils soient diabétiques ou non. A 3 ans, les saignements majeurs ont augmenté de 3,2% à 4,4% chez les sujets non diabétiques (HR=1,69,  $p < 0,001$ ). Chez les sujets diabétiques, il est retrouvé une augmentation de 3,4% à 4,5% (HR= 1,69,  $p = 0,0006$ ,  $p$  d'interaction=0,97). Il n'y avait pas d'augmentation des saignements intra-crâniens ou des décès liés à des hémorragies. La majorité des événements hémorragiques survenaient durant la première année de traitement. Au total, le bénéfice clinique net était supérieur chez les sujets porteurs de diabète en comparaison aux sujets sans diabète (respectivement, 2,7% vs 1,0%). Plus généralement, l'efficacité du traitement combiné s'est vérifiée sur l'ensemble des sous-groupes (185,188), avec un bénéfice d'autant plus important chez les patients à risque à risque ischémique élevé, comme le diabète, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque ou la maladie polyvasculaire (figure 5, 6 et 7) (189).

L'étude dédiée aux patients avec maladie artérielle périphérique (AMI et/ou atteinte carotidienne) a montré que le traitement combiné rivaroxaban 2,5mg+AA réduisait à la fois le MACE (HR=0,72, IC 95% : 0,57-0,90,  $p = 0,0047$ ) et le MALE (HR=0,54, IC 95% 0,35-0,82,



p=0,0037) en comparaison du placebo+AA (188), avec un bénéfice comparable chez les patients avec ou sans diabète, avec AMI symptomatique ou non ou selon l'intoxication tabagique.

L'essai VOYAGER PAD (*Vascular Outcomes Study of ASA (acetylsalicylic acid) Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD (peripheral artery disease)*) a randomisé 6564 patients porteurs d'AMI avec revascularisation périphérique dans les 10 jours précédant l'inclusion. L'ajout de rivaroxaban 2,5mg à l'AA s'est accompagnée d'une réduction de 2,3% des événements ischémiques majeurs (ischémie aiguë, amputation, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardio-vasculaire) (15,5 % versus 17,8 % ; HR=0,85 ; IC95 % : 0,76-0,96, p=0,0085). Le bénéfice était principalement en lien avec la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs, sans bénéfice significatif sur les décès cardiovasculaires (HR=1,14 ; IC 95% : 0,93-1,40) ou la mortalité toute cause (HR=1,08 ; IC 95% : 0,92-1,27) (181).

Le traitement combiné rivaroxaban 2,5mg+AA a reçu une autorisation de mise sur le marché dans les indications maladie coronaire et/ou AMI aux Etats-Unis, en Europe et en Asie. Il est apparu important de connaître les indications de prescription en condition de vie réelle, les profils des patients candidats à ces traitements et l'impact sur les événements ischémiques ou hémorragiques. Dans ce contexte, le registre XATOA (*Xarelto plus Acetylsalicylic acid : Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis*) a été mis en place dans 22 pays avec pour objectifs de décrire les schémas de traitement, les thérapeutiques associées, la raison de l'initiation du rivaroxaban, les événements ischémiques et hémorragiques (figure 8) (190).

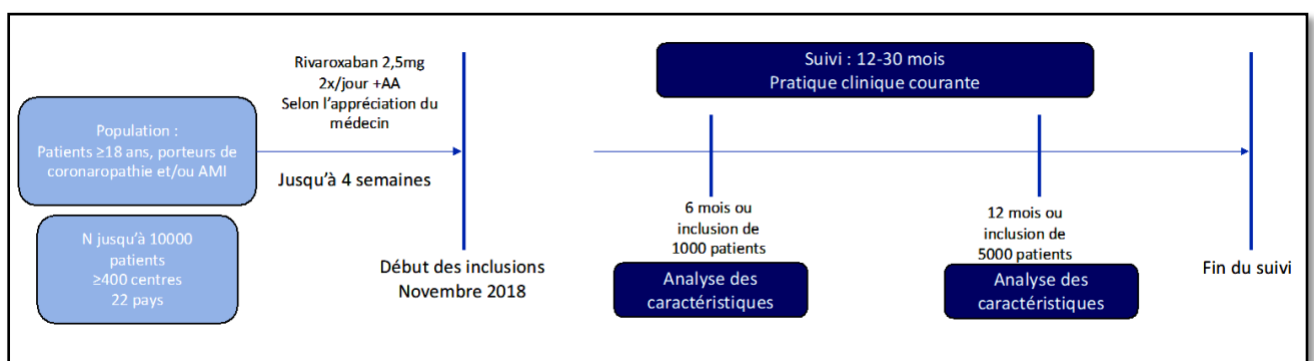


Figure 8 : Conception de l'étude XATOA

D'après Fox et al.(190)

Le tableau 4 résume les différentes classes thérapeutiques abordées dans ce chapitre et leur bénéfice sur les évènements coronaires et/ou artériels périphériques.

Tableau 4 : classes thérapeutiques ayant démontré leur bénéfice sur les évènements coronaires et artériels périphériques

	<b>Evènements coronaires</b>	<b>Evènements périphériques</b>
<b>Hypolipémiants</b>	Statine Icosapent ethyl Ezetimibe Anti-PCSK9	Statine Anti-PCSK9
<b>Anti-hypertenseurs</b>	IEC/ARA2 Finérénone (Baisse de pression artérielle modérée avec les analogues GLP-1 et ISGLT2)	<i>Bénéfice des IEC/ARA2 démontré sur le MACE et non sur le MALE chez les sujets avec AMI</i>
<b>Traitements anti-diabétiques</b>	GLP-1 (sauf lixisenatide, exenatide retard, semaglutide oral : sécurité) ISGLT2	Liraglutide
<b>Anti-thrombotique, anticoagulant</b>	AA Inhibiteur du récepteur P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> Rivaroxaban	Rivaroxaban <i>Bénéfice de l'AA démontré sur le MACE et non sur le MALE chez les sujets avec AMI</i> <i>Bénéfice du vorapaxar sur les hospitalisations pour ischémie aiguë et les revascularisations périphériques</i>

## Partie III. Travaux expérimentaux

---

Les objectifs du travail de recherche étaient :

- L'identification de marqueurs supplémentaires du risque coronaire et vasculaire périphérique chez le patient vivant avec un DT2,
- Le rôle joué par les diurétiques dans l'artériopathie des membres inférieurs,
- L'intérêt en pratique clinique courante de l'association rivaroxaban+AA dans le risque vasculaire périphérique du patient vivant avec un DT2.

Afin de répondre aux objectifs sus-cités, le travail s'articule autour de plusieurs questions de recherche.

**Question 1** : Quel est le rôle joué par la MAC dans le risque coronaire et artériel périphérique du patient DT2 en prévention primaire ?

- Article n°1: Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes: a retrospective cohort study

**Question 2** : Quel est le rôle joué par les diurétiques dans le risque artériel périphérique du patient DT2 ?

- Article n°2: Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and meta-analysis
- Article n°3: Diuretics and Risk of Major Adverse Limb Events in Patients with Type-2 Diabetes: an observational study

**Question 3** : Y a-t-il un bénéfice à l'association rivaroxaban+AA chez le sujet DT2 avec antécédent cardio-vasculaire en pratique clinique courante ?

- Article n°4: Characteristics and outcomes of patients with Diabetes Mellitus selected for dual pathway inhibition in real-life clinical practice in the XATOA registry

### III.1. Article n°1

**Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes: a retrospective cohort study**

**Laurence Salle**, Julien Magne, Angeladine Kenne Malaha, Lucie Chastaingt, Sophie Galinat, Anne Drutel, Philippe Lacroix, Marie-Pierre Teissier-Clément, Victor Aboyans

#### **Publication:**

Vascular Medicine (IF 2022-2023 = 4,739)

DOI: 10.1177/1358863X231190433

#### **Collaboration :**

- Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU Limoges
- Service de Cardiologie, CHU Limoges
- Service de Médecine Vasculaire, CHU Limoges
- Inserm U 1094 EpiMaCT, IRD U270, Université de Limoges

#### **Niveau de participation :**

- Recueil des données
- Analyse statistique
- Rédaction de l'article

#### **Communications portant sur ce travail :**

- Communication orale congrès de la Société Francophone du Diabète 21-24 Mars 2023
- Communication orale Journées Européennes Société Française de Cardiologie 17-19 Janvier 2024



## **Descriptif du travail :**

Justification du sujet : Longtemps considérée comme insignifiante, La MAC est un marqueur du risque cardio-vasculaire bien que sa pathogénie diffère de l'athérosclérose. La MAC est associée au diabète, à l'insuffisance rénale et à l'âge. Chez le patient diabétique, l'IPS, outil de dépistage de l'AMI, peut être mis en défaut par la rigidité artérielle induite par la MAC. Plusieurs études ont montré l'intérêt de la MAC évaluée par tomodensitométrie comme outil de stratification du risque cardio-vasculaire. L'intérêt pronostique de la MAC, évaluée par une technique non irradiante comme l'échographie, doit être évalué. Nous avons formulé l'hypothèse que la MAC, identifiée par échographie est un marqueur du risque coronaire et artériel périphérique indépendant dans une population de sujets atteints de DT2 exempts de maladie cardio-vasculaire.

Méthodes : Etude rétrospective, monocentrique (CHU de Limoges) de patients atteints de DT2 exempts de maladie cardio-vasculaire, admis entre Janvier 2007 et Décembre 2016 pour une consultation de dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires (Service de Médecine Vasculaire). Les patients porteurs de diabète de type 1, avec un antécédent de maladie cardio-vasculaire ou présentant des symptômes d'allure cardio-vasculaire n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque, les mesures anthropométriques et les thérapeutiques ont été recueillies au moyen de questionnaires standardisés. L'hypertension artérielle était définie par une pression artérielle  $\geq 140/90$  ou le recours à un traitement anti-hypertenseur. La dyslipidémie était définie par un cholestérol total  $>240\text{mg/dl}$  or des triglycérides  $>150\text{mg/dl}$  ou le recours à des thérapeutiques hypolipémiantes.

L'IPS a été mesuré selon les recommandations en vigueur ; 3 groupes ont été définis :  $<0,9$  (bas),  $0,9-1,4$  (normal),  $>1,4$  (haut). Pour chaque patient, l'IPS le plus bas de chaque membre inférieur a été retenu sauf si l'IPS était normal à un membre inférieur et élevé à l'autre membre inférieur. Dans ce cas précis, l'IPS le plus élevé a été retenu.

La présence de MAC était définie par l'existence d'un « rail » échogène sur au moins 2 cm et sur au moins un membre inférieur. La recherche de MAC a été effectuée sur l'artère tibiale postérieure, cette artère étant particulièrement accessible dans le cadre d'une pratique clinique courante.

Concernant le suivi, les évènements ont été recueillis en consultant le dossier médical du patient ou par un contact avec le médecin généraliste en charge du patient si nécessaire. La durée de suivi était de 5 ans. Les décès de cause non cardio-vasculaire, les pertes de vue et

les durées de suivi >5 ans ont été analysées comme des données censurées. Les événements recueillis sont :

- Les MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) : décès d'origine cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire
- Les MALE (Major Adverse Lower Limb Events) : première hospitalisation pour une AMI, amputation non traumatique, revascularisation périphérique.

Le critère principal de jugement était la survenue du critère composite MACE+MALE, les critères secondaires la survenue du MACE et du MALE séparément.

Analyse statistique : les variables quantitatives et qualitatives étaient décrites en utilisant la moyenne  $\pm$  Déviation standard ou N (%), de façon appropriée. Les comparaisons entre les groupes étaient réalisées grâce au test de  $\chi^2$ , au test exact de Fisher ou au test de Student. Une régression log binomiale a été effectuée pour déterminer les facteurs indépendants associés à la MAC, avec une attention particulière portée sur la sélection des variables afin d'éviter le biais de colinéarité. Les variables avec une valeur de  $p < 0,20$  en analyse univariée étaient incluses dans le modèle multivarié. La survenue des MACE et MALE, à 5 ans, a été réalisée par des courbes de Kaplan-Meier et la comparaison a été effectuée par le test du Log-Rank. Le modèle de Cox a permis d'identifier les marqueurs indépendants des MACE+MALE et MACE seuls. Les variables avec une valeur de  $p < 0,05$  étaient incluses dans le modèle multivarié. En raison d'un trop faible nombre de MALE, l'analyse multivariée n'a pu être réalisée pour ce paramètre. Pour étudier les facteurs indépendants associés à la survenue du MALE seul, un ajustement a été fait sur plusieurs paramètres d'intérêt :

- 1) Age et sexe
- 2) IPS
- 3) Maladie rénale chronique et plaie de pied diabétique

Enfin, une analyse de la survenue des événements selon les sous-groupes d'IPS a été effectuée afin de déterminer si la MAC conservait une association significative avec les événements quel que soit la valeur de l'IPS.

### Principaux résultats :

**Caractéristiques de la population** : De Janvier 2007 à Décembre 2016, 1873 patients porteurs de DT2 ont bénéficié d'une consultation de dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires dans notre centre. Parmi cette population, 1119 patients ont été inclus, dont 18,9% (212 patients) étaient porteurs de MAC (MAC+).

Comparés aux sujets indemnes de MAC (MAC-), les patients MAC+ étaient plus souvent de sexe masculin (56,6% vs. 47,7%,  $p=0,022$ ), plus âgés ( $64,5\pm 9,3$  vs  $58,2\pm 10,7$ ,  $p<0,001$ ) et présentaient une plus longue durée d'évolution du diabète ( $11,4\pm 8,8$  vs  $8,6\pm 8,1$ ,  $p<0,001$ ). En outre, les sujets MAC+ avaient plus souvent recours à une insulinothérapie et étaient porteurs de plus de complications microvasculaires (rétinopathie diabétique, maladie rénale chronique, pied diabétique) que les patients MAC-. L'HbA1C était comparable dans les deux groupes et témoignait d'un contrôle glycémique non optimal puisque mesuré sur la population totale à  $8,0\pm 1,9\%$ . L'Indice de Masse Corporelle (IMC) était dans la catégorie de l'obésité et comparable dans les deux groupes ( $32,4\pm 7,1$   $\text{kg/m}^2$ ). Chez les patients porteurs de MAC, 61,8% (131 patients) avaient un IPS normal et 32,1% (68) avaient un IPS élevé ( $>1,4$ ). Parmi les patients avec un IPS  $>1,40$ , 67,3% étaient porteurs de MAC (figure 9). Nous avons voulu déterminer si l'IMC était impliqué dans l'élévation de l'IPS chez les patients MAC-. Statistiquement, chez les patients MAC-, l'IMC et le poids n'étaient pas différents selon que l'IPS était élevé ou non (respectivement,  $32,6\pm 5,9$   $\text{kg/m}^2$  vs.  $32,4\pm 7,2$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,879$  et  $91,0 \pm 17,7$  kg vs  $89,2 \pm 20,1$  kg,  $p = 0,136$ ).

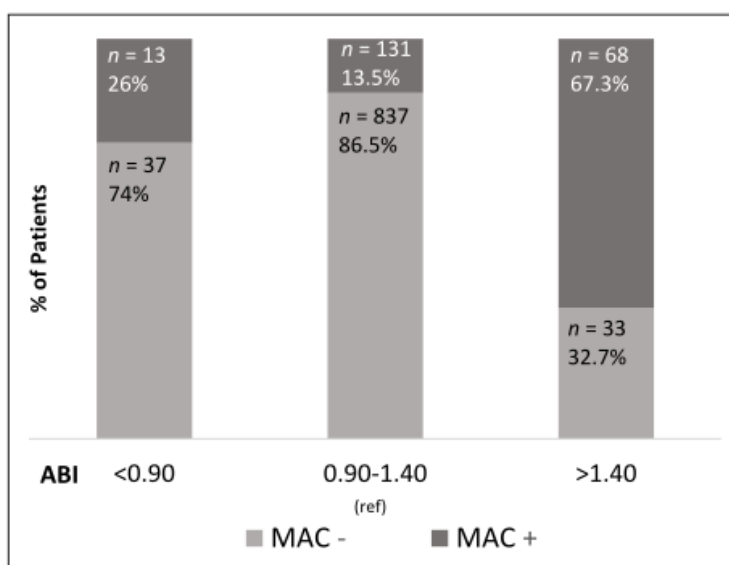


Figure 9 : Distribution de la médicalcose selon les classes d'IPS

Source : Salle L. et al.(191)

**Facteurs associés à la MAC :** En analyse multivariée, l'âge ( $\beta=0,05$  ; IC 95% : 0.03-0.08, par an) et la rétinopathie diabétique ( $\beta=0.61$  ; IC 95% : 0.12-1.10) étaient significativement et indépendamment associées à la MAC (Tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs associés à la médiocalcose en régression log binomiale

	Univariate $\beta$ (95%CI)	p	Multivariable $\beta$ (95%CI)	p
Male sex	<b>0.36 (0.06-0.66)</b>	<b>0.020</b>	0.23 (-0.18-0.64)	0.269
<b>Age (/year)</b>	<b>0.06 (0.05-0.08)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.05 (0.03-0.08)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Obesity	-0.08 (-0.38-0.22)	0.607		
Waist circumference	<b>0.01 (0.00-0.02)</b>	<b>0.059</b>	0.01 (-0.001-0.02)	0.080
Atrial fibrillation	<b>0.91 (0.28-1.54)</b>	<b>0.005</b>	0.05 (-0.84-0.93)	0.916
<b>Diabetic retinopathy</b>	<b>0.70 (0.31-1.09)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.61 (0.12-1.10)</b>	<b>0.015</b>
CKD	<b>1.00 (0.57-1.43)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.49 (-0.03-1.01)	0.066
Diabetic foot wound	<b>0.88 (0.19-1.57)</b>	<b>0.013</b>	0.65 (-0.17-1.48)	0.122
Diabetes duration (/year)	<b>0.04 (0.02-0.05)</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.01 (-0.01-0.03)	0.413
Current smoker	-0.002 (-0.30-0.29)	0.992		
Familial history of CVD	<b>-0.29 (-0.66-0.08)</b>	<b>0.124</b>	-0.46 (-0.93-0.01)	0.055
Obstructive sleep apnea	0.15 (-0.21-0.50)	0.421		
Dyslipidemia	-0.05 (-0.37-0.27)	0.742		
HTN	<b>0.48 (0.15-0.80)</b>	<b>0.004</b>	0.20 (-0.24-0.63)	0.378
HbA1C (%)	0.04 (-0.04-0.13)	0.344		

**Survenue des MACE et MALE** : 147 évènements sont survenus sur une période de 5 ans (125 MACE, 22 MALE, 128 évènements composites (en prenant seulement en compte le premier évènement pour les patients ayant présenté les 2 types d'évènement)). Les patients MAC+ présentaient significativement plus de MACE+MALE que les patients MAC- ( $p < 0,001$ ), (figure 10A). La MAC était associée de façon indépendante avec le critère composite MACE+MALE (HR=1,94 (1,23-3,08),  $p=0,005$ ) (Tableau 6). Les autres facteurs significatifs étaient la fibrillation atriale, la maladie rénale chronique, le tabagisme et l'IPS $<0,9$ . L'association IPS élevé et survenue des évènements ne résistait pas à l'analyse multivariée. En prenant en compte chaque groupe d'IPS, la survenue des MACE+MALE restait significativement associée à la MAC dans le groupe IPS normal (figure 10B) mais pas dans les groupes IPS bas ou élevé (figure 10 C, D).



Tableau 6 : Facteurs indépendants associés avec le critère composite MACE+MALE en modèle de Cox

	Univariate HR (95% CI)	p	Multivariable HR (95% CI)	p
MAC	2.57 (1.79, 3.69)	< 0.001	1.94 (1.23, 3.08)	0.005
Male sex	2.23 (1.54, 3.22)	< 0.001	1.35 (0.83, 2.21)	0.231
Age (/year)	1.04 (1.02, 1.06)	< 0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.144
Obesity	1.09 (0.76, 1.55)	0.651		
Waist circumference	1.01 (0.99, 1.02)	0.086		
Atrial fibrillation	2.74 (1.51, 4.97)	0.001	2.42 (1.23, 4.76)	0.011
Diabetic retinopathy	1.35 (0.86, 2.12)	0.190		
CKD	3.37 (2.23, 5.09)	< 0.001	1.88 (1.15, 3.07)	0.012
Diabetic foot wound	2.10 (1.07, 4.14)	0.032	1.62 (0.81, 3.25)	0.172
T2D duration (/year)	1.03 (1.01, 1.05)	0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.155
Current smoker	1.93 (1.33, 2.81)	0.001	1.89 (1.17, 3.05)	0.009
Familial history of CVD	0.76 (0.49, 1.16)	0.202		
Obstructive sleep apnea	1.39 (0.95, 2.04)	0.092		
Dyslipidemia	1.18 (0.80, 1.74)	0.392		
HTN	1.45 (0.99, 2.13)	0.055		
ABI				
0.9–1.4	1 (ref.)		1 (ref.)	
< 0.9	3.37 (1.92, 5.91)	< 0.001	2.09 (1.04, 4.19)	0.038
> 1.4	2.40 (1.51, 3.82)	< 0.001	1.33 (0.73, 2.40)	0.347

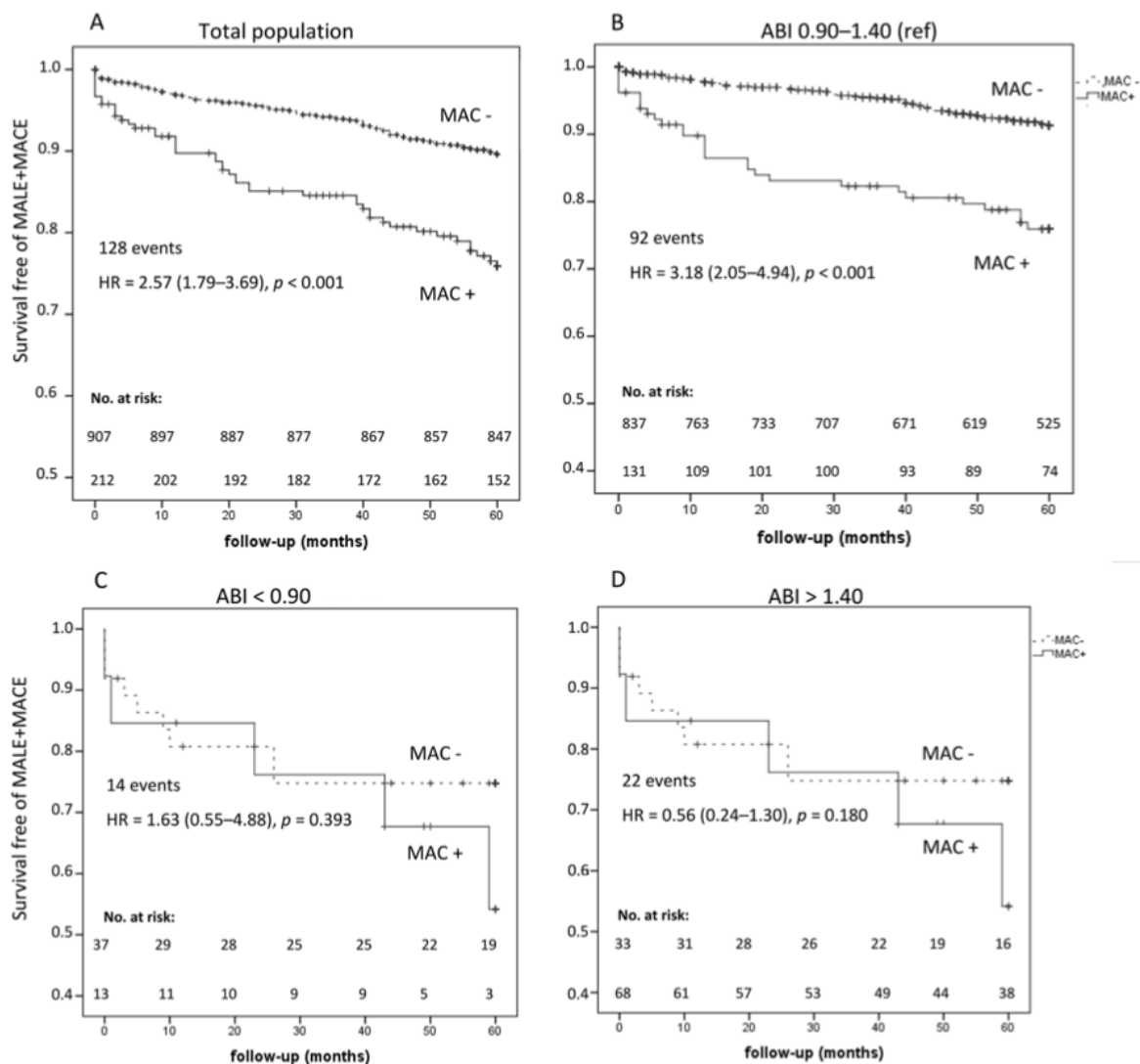


Figure 10 : Survenue du critère composite MACE+MALE selon la présence de MAC

A : Population totale, B : IPS normal, C : IPS bas, D : IPS élevé ;

Source : Salle L. et al.(191)

**Survenue des MALE** : Les patients MAC+ présentaient aussi plus de MALE que les patients MAC- (figure 11A).

Après ajustements, la MAC restait significativement associée au MALE :

- 1) Dans un premier modèle, après ajustement sur l'âge et le sexe : HR = 4,86 ; IC95% : 1,99-11,87,  $p = 0,001$
- 2) Dans un deuxième modèle, après ajustement sur l'IPS : HR = 5,49 ; IC95% : 2,19-13,76,  $p < 0.001$
- 3) Dans un troisième modèle, après ajustement sur la maladie rénale chronique et le pied diabétique : HR = 5,85 ; IC95% : 2,12, 16,16,  $p = 0,001$  (tableau 7)

Tableau 7 : Facteurs indépendamment associés avec les MALE. Source : Salle L. et al.(191)

	Univariate HR (95% CI)	p-value	Model 1 Adjusted HR (95% CI)	p-value	Model 2 Adjusted HR (95% CI)	p-value	Model 3 Adjusted HR (95% CI)	p-value
<b>MAC</b>	<b>6.11 (2.61-14.28)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.86 (1.99-11.87)</b>	<b>0.001</b>	<b>5.49 (2.19-13.76)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.85 (2.12-16.16)</b>	<b>0.001</b>
Male sex	2.24 (0.91-5.51)	0.077		0.133				
Age (/year)	<b>1.05 (1.01-1.09)</b>	<b>0.030</b>	1.03 (0.98-1.07)	0.235				
Obesity	0.80 (0.34-1.85)	0.599						
Waist circumference	1.00 (0.97-1.03)	0.840						
T2D duration	1.03 (0.99-1.08)	0.151						
Current smoker	1.87 (0.76-4.57)	0.173						
Dyslipidemia	1.59 (0.59-4.32)	0.360						
HTN	1.24 (0.51-3.04)	0.637						
CKD	<b>2.87 (1.01-8.14)</b>	<b>0.048</b>					1.82 (0.63-5.24)	0.267
ABI								
0.9-1.4	1 (ref)				1 (ref)			
<b>&lt;0.9</b>	<b>4.59 (1.32-15.97)</b>	<b>0.017</b>			3.65 (1.04-12.82)	0.043		
<b>&gt;1.4</b>	<b>3.34 (1.20-9.27)</b>	<b>0.021</b>			1.33 (0.44-4.02)	0.609		
Diabetic retinopathy	1.33 (0.45-3.92)	0.610						
<b>Diabetic wound</b>	<b>6.01 (2.03-17.76)</b>	<b>0.001</b>					<b>5.12 (1.65-15.87)</b>	<b>0.005</b>

En prenant en compte chaque groupe d'IPS, la MAC était associée à la survenue des MALE dans le groupe d'IPS normal (HR ajusté sur l'âge et le sexe à 4,46 ; IC95% : 1,47-13,7, p<0,001).

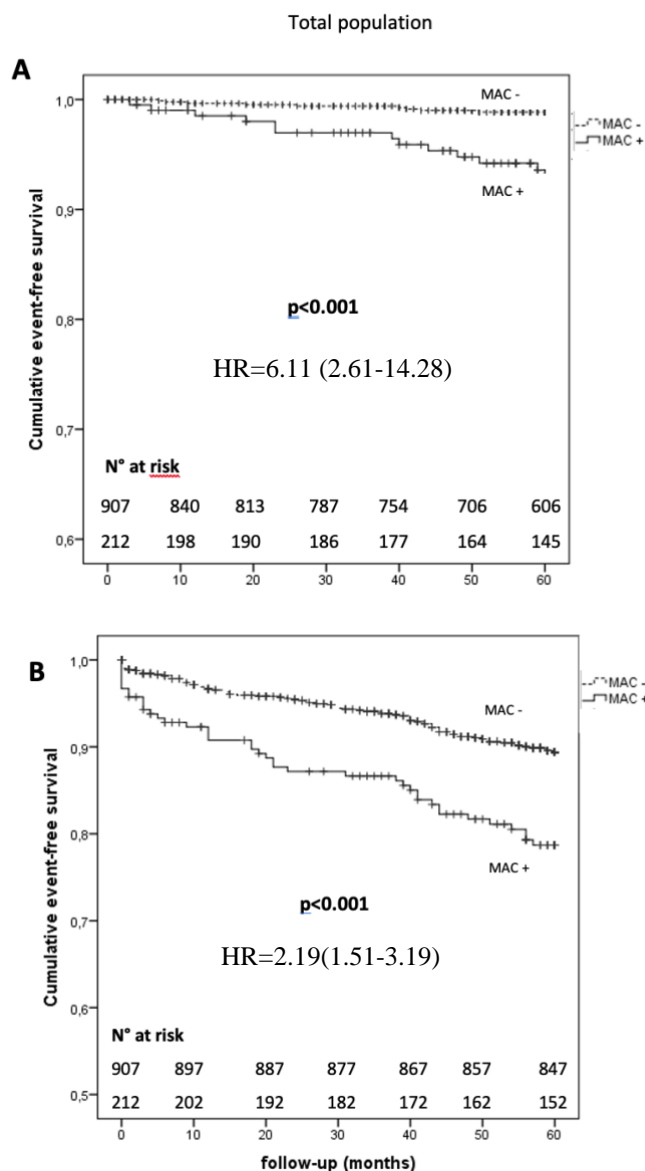


Figure 11 : Survenue des MALE (A) et des MACE (B) dans la population totale selon la présence de MAC.

Source : Salle L. et al.(191)

**Survenue des MACE** : une association significative entre MAC et MACE ( $p < 0,001$ ) dans la population totale a été mise en évidence (figure 11B). En analyse de Cox, la MAC était un déterminant indépendant de la survenue des évènements ( $HR=1,85$ , IC 95% : 1,16-2,95,  $p=0,010$ ). Les autres facteurs significativement associés au MACE étaient le tabagisme actif, la maladie rénale chronique et la fibrillation atriale. Il convient de noter que l'IPS, qu'il soit bas ou élevé, perdait sa significativité en analyse multivariée (tableau 8). Chez les patients avec

IPS normal, la MAC était associée significativement avec le MACE (HR ajusté sur l'âge et le sexe à 2,25 ; IC 95% : 1,40-3,61, p=0,001).

Tableau 8 : Facteurs indépendamment associés au MACE. Source : Salle L. et al.(191)

	Univariate HR (95% CI)	p	Multivariable HR (95% CI)	p
MAC	2.19 (1.51, 3.19)	< 0.001	1.85 (1.16, 2.95)	0.010
Male sex	2.07 (1.43, 2.99)	< 0.001	1.36 (0.83, 2.23)	0.219
Age, years	1.04 (1.02, 1.05)	< 0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.155
Obesity	1.04 (0.73, 1.49)	0.819		
Waist circumference	1.01 (1.00, 1.02)	0.232		
T2D duration	1.03 (1.01, 1.05)	0.005	1.02 (0.99, 1.04)	0.134
Current smoker	2.09 (1.42, 3.07)	< 0.001	1.90 (1.18, 3.07)	0.009
Dyslipidemia	1.29 (0.87, 1.93)	0.205		
HTN	1.46 (0.99, 2.15)	0.055		
CKD	3.16 (2.07, 4.82)	< 0.001	2.01 (1.23, 3.29)	0.005
ABI				
0.9–1.4	1 (ref.)			
< 0.9	3.46 (1.92, 6.08)	< 0.001	1.83 (0.88, 3.80)	0.103
> 1.4	2.16 (1.33, 3.50)	0.002	1.31 (0.71, 2.40)	0.385
Diabetic retinopathy	1.17 (0.73, 1.89)	0.517		
Atrial fibrillation	3.15 (1.77, 5.60)	< 0.001	2.47 (1.25, 4.87)	0.009

ABI, ankle-brachial index; CKD, chronic kidney disease; HbA1c, glycated hemoglobin; HTN, hypertension; HR, hazard ratio; MAC, medial artery calcification; T2D, type-2 diabetes.

**Au total :** La présence de MAC tibiale postérieure, détectée de façon échographique, est associée au risque coronaire et artériel périphérique, indépendamment de l'IPS. La présence de MAC permet de stratifier le risque cardio-vasculaire chez les patients à plus faible risque, avec un IPS normal.

### III.2. Article n°2

**Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and meta-analysis**

Khadija Ba, Mamadou Adama Sow, Julien Magne, **Laurence Salle**,  
Philippe Lacroix, Lucie Chastaingt, Victor Aboyans

#### Publication :

Archives of Cardiovascular diseases (IF 2021 = 2,383)

DOI : 10.1016/j.acvd.2023.04.002

#### Collaborations :

- Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU Limoges
- Service de Cardiologie, CHU Limoges
- Service de Médecine Vasculaire, CHU Limoges
- Inserm U 1094 EpiMaCT, IRD U270, Université de Limoges

#### Niveau de participation :

- rédaction de l'article

#### Descriptif du travail :

Justification du sujet : Le choix des traitements antihypertenseurs chez le patient porteur d'AMI est sujet à caution. Quelques études ont rapporté une augmentation du risque d'amputation avec l'utilisation des diurétiques. L'arrivée en France des Inhibiteurs des SGLT2, ayant montré un bénéfice net sur le plan cardio-vasculaire et donc particulièrement appropriés à cette population des patients, a relancé le débat quant à l'association diurétiques et amputation. En effet, un signal a été émis avec l'étude CANVAS, les patients du bras canagliflozine ayant un sur-risque d'amputation sous la cheville de 97% par rapport au bras contrôle. Depuis, l'impact

des ISGLT2 sur le risque artériel a fait l'objet d'une littérature abondante. En revanche, les données sur l'utilisation des diurétiques classiques restent plus disparates.

Méthodes : Etude systématique et méta-analyse de l'association entre l'utilisation des diurétiques classiques et la survenue d'amputation chez les patients porteurs ou à risque d'AMI. La méta-analyse incluait des sujets diabétiques et non diabétiques. L'équation de recherche était la suivante: "diuretic AND amputation" OR "diuretic AND critical limb ischemia" OR "diuretic AND peripheral arter\* disease". Recherche effectuée dans les bases de données PubMed, Embase et Scopus de leur création jusqu'au 1<sup>er</sup> Février 2021.

Principaux résultats : Sur 1376 articles identifiés, 6 (n=47 612 participants) ont été retenus dans la revue systématique et 5 (n=46 249 participants) dans la méta-analyse. L'article de Altes et al. n'a pas été retenu dans la méta-analyse en raison du nombre de données manquantes. On comptait 4 études prospectives, une étude cas-témoin et une étude transversale. Quatre études prenaient compte tous les diurétiques, une étude était limitée aux diurétiques de l'anse (Gary et al, 2015) (192), une autre aux diurétiques thiazidiques (Erkens et al, 2004) (193). Toutes les études ont rapporté une association entre diurétiques et amputation chez le patient porteur ou à risque d'AMI. La méta-analyse a montré une augmentation du risque d'amputation associée à l'utilisation des diurétiques : OR=1,73 (1,53-1,99),  $p < 0,001$ , avec une faible hétérogénéité ( $I^2 = 31,41\%$ , 0,00-73,75,  $p = 0,212$ ) (Annexe 2).

### III.3. Article n°3

#### **Diuretics and Risk of Major Adverse Limb Events in Patients with Type-2 Diabetes: an observational study**

Khadija Ba, **Laurence Salle**, Laudy Serhal, Mamadou Adama Sow, Julien Magne, Philippe Lacroix, Lucie Chastaingt, Victor Aboyans

**Publication** : European Journal of Vascular and Endovascular Surgery (IF=5,3) (Soumis)

#### **Collaborations :**

- Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU Limoges
- Service de Cardiologie, CHU Limoges
- Service de Médecine Vasculaire, CHU Limoges
- Inserm U 1094 EpiMaCT, IRD U270, Université de Limoges

#### **Niveau de participation :**

- Recueil des données
- Analyse des données
- Rédaction de l'article

#### **Descriptif du travail :**

*Justification du sujet* : La revue de la littérature préalablement réalisée a permis de révéler la nécessité d'ajouter des données en population diabétique sur le lien diurétiques et MALE. L'arrivée sur le marché des inhibiteurs des SGLT2 rend cette question d'autant plus brûlante compte tenu de leur bénéfice cardio-rénal et de la diversité des profils de patients éligibles à cette thérapeutique.

*Méthodes* : Etude rétrospective, monocentrique incluant des patients DT2 admis pour une consultation de dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaires entre Janvier 2007 et Décembre 2016. Les patients inclus étaient tous indemnes de maladie cardio-vasculaire. Le suivi des sujets s'est poursuivi jusqu'au 30 Avril 2021. A la période d'inclusion dans cette étude, les inhibiteurs du SGLT2 n'étaient pas disponibles sur le marché Français. Le critère



principal de jugement était la survenue du MALE défini comme l'hospitalisation pour AMI, l'amputation non traumatique ou la revascularisation périphérique. Le critère secondaire était la survenue d'une amputation non traumatique, quelle que soit son niveau. Un ajustement sur le score de propension représentant la probabilité d'être traité par diurétiques a été réalisé puis la méthode de pondération inverse de probabilité du traitement a été appliquée afin de distribuer de façon équitable les facteurs confondants dans les 2 groupes.

Principaux résultats : 1309 sujets (742 femmes et 567 hommes) ont été inclus dans l'étude, dont 402 étaient sous diurétiques. Les diurétiques les plus fréquemment utilisés étaient les diurétiques thiazidiques (75,4%), suivis des diurétiques de l'anse (15,4%) et enfin des diurétiques épargneurs de potassium (12,4%). L'hypertension artérielle était la principale indication de prescription. L'âge, l'IMC, l'hypertension artérielle et l'existence de complications microvasculaires étaient les déterminants de l'utilisation des diurétiques. Au cours d'une période suivie de 7 ans, 121 patients (9,1%) ont présenté un MALE, dont 19 (1,4%) étaient des amputations. En analyse multivariée, l'utilisation des diurétiques était significativement associée avec la survenue du MALE (HR=1,96 ; 1,32-2,91, p=0,001) même après ajustement sur le score de propension (aHR=1,66 ; 1,08-2,56, p=0,020). En revanche, l'association avec l'amputation n'atteignait pas la significativité. En comparant les sous-groupes, le risque de MALE était augmenté en cas de maladie macrovasculaire (aHR=3,38), de durée de diabète >10 ans (aHR=1,76, p=0,042), de traitement par insuline (aHR=2,21, p=0,015), d'IPS anormal (<0,90 ou 1,40) (aHR=2,29, p=0,003) et de complications microvasculaires (aHR=3,38, p=0,001). Pour l'ensemble des sous-groupes, le p d'interaction n'atteignait pas la significativité sauf pour les IPS anormaux. Concernant les classes de diurétiques, l'association était significative avec les diurétiques de l'anse (aHR=2,30 ; 1,14-4,60, p=0,021) et les thiazidiques (aHR=1,69 ; 1,08-2,65, p=0,020) mais pas avec les diurétiques épargneurs de potassium (aHR=1,47 ; 0,70-3,10, p=0,30). Après pondération inverse de probabilité du traitement (réalisée sur 1126 patients), les diurétiques restaient significativement associés avec la survenue du MALE (aHR=1,76 ; 1,67-1,84, p<0,001) (Annexe 3).

### III.4. Article n°4

#### **Characteristics and outcomes of patients with Diabetes Mellitus selected for dual pathway inhibition in real-life practice in the XATOA registry**

**Laurence Salle**, Kai Vogtländer, Alain Gay, Claudia Henn, Victor Aboyans

**Publication visée** : Cardiovascular Diabetology (en cours de rédaction)

**Niveau de participation :**

- Analyse des données
- Rédaction de l'article

**Descriptif du travail :**

Justification du sujet : L'essai COMPASS a démontré l'efficacité de l'association rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour+AA versus AA seul pour la prévention de la récurrence des événements athéro-thrombotiques chez le patient porteur de maladie cardio-vasculaire. Il était retrouvé une augmentation des événements hémorragiques mais le bénéfice clinique net restait en faveur de l'utilisation du traitement combiné. L'analyse pré-spécifiée sur les sujets diabétiques a montré une réduction comparable du risque relatif d'événements par rapport aux sujets non diabétiques, et une augmentation identique des événements hémorragiques. L'ensemble de ces résultats a amené à la mise sur le marché de cette double inhibition thérapeutique en Asie, aux Etats-Unis et en Europe. Le registre XATOA (*Xarelto plus Acetylsalicylic acid : Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis*) a été mis en place dans 22 pays avec pour objectifs de décrire les schémas de traitement, les thérapeutiques associées, la raison de l'initiation du rivaroxaban, les événements ischémiques et hémorragiques. Nous nous attachons ici à décrire ces différents aspects dans une population à haut risque que constituent les sujets diabétiques.

Méthodes : Etude de registre multicentrique, prospective, observationnelle à un seul bras. Les patients sélectionnés sont des adultes porteurs de maladie coronaire, de maladie artérielle périphérique ou les deux. La décision de traitement par rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour+AA se fait dans le cadre d'une pratique clinique courante selon les habitudes locales, à discrétion du praticien. Les sujets inclus avaient débuté la double inhibition dans les 4 semaines. Pour cette étude, nous avons sélectionnés les patients avec un diagnostic de DT2 ou de diabète de type 1. La période de suivi était d'au moins 12 mois après l'inclusion.

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques cliniques des patients sélectionnés pour une double inhibition en pratique clinique courante. Les objectifs secondaires étaient la survenue des événements composites MACE et MALE, les événements hémorragiques et les complications. Le terme « maladie artérielle périphérique » regroupait à la fois l'AMI et l'atteinte carotidienne. Les événements hémorragiques étaient définis selon l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) comme un composite des hémorragies ayant entraîné le décès, un saignement symptomatique dans un organe critique et/ou associé avec une perte d'hémoglobine  $\geq 2\text{g/dL}$  et/ou nécessitant une transfusion. La définition des événements a été harmonisée avec celles de l'essai COMPASS pour permettre des comparaisons. L'analyse complète portait sur tous les patients qui avaient reçu au moins une dose de traitement combiné rivaroxaban 2,5mg 2 fois par jour +AA.

### Principaux résultats :

#### Comparaison des caractéristiques des patients diabétiques et non diabétiques dans XATOA

5532 patients ont été inclus dans le registre XATOA (full set analysis), dont 2130 étaient porteurs d'un diabète, avec une très nette prédominance de DT2 (n=2046, 96,1%). La période d'observation était en moyenne de  $15 \pm 6$  mois.

Sans surprise, les patients porteurs de diabète étaient plus âgés que les patients sans diabète ( $68,7 \pm 9,0$  vs  $67,6 \pm 9,8$  ans,  $p < 0,001$ ), avec plus de facteurs de risque (dyslipidémie, hypertension artérielle, maladie rénale chronique de stade  $\geq 3$ ). Les sujets sans diabète étaient plus souvent tabagiques actifs (26,2% vs 21,2%) mais les patients avec diabète étaient plus souvent des anciens fumeurs (45,0% vs 41,3%). Les deux groupes présentaient un surpoids (IMC= $29,4 \pm 5,1$   $\text{kg/m}^2$  chez les sujets diabétiques, IMC= $27,4 \pm 4,6$   $\text{kg/m}^2$  chez les sujets sans diabète) mais 65,3% des sujets avec diabète avaient un IMC  $> 25\text{kg/m}^2$  versus 55,6% des sujets sans diabète (Tableau 9). La proportion de maladie artérielle périphérique (AMI+carotide) était identique entre les 2 groupes (59,7% vs 58,4%,  $p=0,324$ ) tandis que les patients diabétiques avaient plus souvent un antécédent de maladie coronaire (76,6% vs 70,3%,  $p < 0,0001$ ). La fréquence de la maladie polyvasculaire était plus élevée chez les sujets avec diabète (36,3% vs 28,6%). Concernant les traitements, en considérant seulement les patients DT2 (n=2048), 54,7% étaient traités par Metformine et seuls 21,3% par analogue du GLP-1/ Inhibiteur du SGLT2 dans une population pourtant à très haut risque cardio-vasculaire (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des patients avec et sans diabète dans le registre XATOA

<b>Characteristic</b>	<b>Diabetes Mellitus (n= 2130)</b>	<b>No Diabetes Mellitus (n=3402)</b>	<b>p value</b>
<b>Age, years</b>	68.7 (9.0)	67.6 (9.8)	<0.0001
<b>Female, n (%)</b>	524 (24.6%)	889 (26.1%)	0.2039
<b>Body Mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	29.4 (5.1)	27.4 (4.6)	<0.0001
<b>Body Mass Index category</b>			
<20	19 (0.9%)	85 (2.5%)	<0.0001
20-25	319 (15.0%)	806 (23.7%)	
≥25	1390 (65.3%)	1892 (55.6%)	
<b>Type 1 Diabetes, n(%)</b>	82 (3.8%)	-	-
<b>Type 2 Diabetes, n(%)</b>	2046 (96.1%)	-	-
<b>HbA1C at initial visit (%)</b>	7.3 (1.2)	-	-
<b>Hyperlipidemia, n (%)</b>	1547 (72.6%)	2281 (67.0%)	<0.0001
<b>Tobacco use, n (%)</b>			
Never	719 (33.8%)	1095 (32.2%)	<0.0001
Former	958 (45.0%)	1404 (41.3%)	
Current	451 (21.2%)	892 (26.2%)	
<b>Hypertension, n (%)</b>	1880 (88.3%)	2574 (75.7%)	<0.0001
<b>Familial history of vascular disease, n (%)</b>	602 (28.3%)	1034 (30.4%)	0.1208
<b>Previous stroke, n (%)</b>	191 (9.0%)	239 (7.0%)	0.0087
<b>Coronary artery disease, n (%)</b>	1632 (76.6%)	2390 (70.3%)	<0.0001
<b>Chronic Heart failure, n (%)</b>	426 (20.0%)	500 (14.7%)	<0.0001
<b>Peripheral artery disease, n (%)</b>	1272 (59.7%)	1986 (58.4%)	0.3240
Lower extremities	1122 (52.7%)	1668 (49.0%)	0.0083
Carotid	362 (17.0%)	679 (20.0%)	0.0061
<b>Coronary artery disease only, n (%)</b>	858 (40.3%)	1416 (41.6%)	
<b>Peripheral artery disease only, n (%)</b>	498 (23.4%)	1012 (29.7%)	<0.0001
<b>Coronary artery disease and peripheral artery disease, n (%)</b>	774 (36.3%)	974 (28.6%)	
<b>Chronic kidney dysfunction (≥ stage 3), n (%)</b>	659 (30.9%)	680 (20.0%)	<0.0001
<b>Medication at initial visit, n (%)</b>			
Antiplatelet	1891 (88.8%)	2977 (87.5%)	0.1566
ACEi/ARB	1584 (74.4%)	2218 (65.2%)	<0.0001
Diuretics	744 (34.9%)	735 (21.6%)	<0.0001
β-Blocker	1380 (64.8%)	1850 (54.4%)	<0.0001
Lipid-lowering agent	1772 (83.2%)	2698 (79.3%)	0.0004
Antidiabetic medications	1572 (73.8%)	-	-
Metformin	1120 (52.6%)	-	-
DPP4 inhibitors	316 (14.8%)	-	-
GLP-1RA	98 (4.6%)	-	-
SGLT2 inhibitor	339 (15.9%)	-	-
Insulin and analogues	500 (23.5%)	-	-
Sulfonamides	0	-	-
Proton pump inhibitor	690 (32.4%)	935 (27.5%)	<0.0001

ACEi/ARB : angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, DPP-4 : dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, GLP-1RA : glucagon-like peptide-1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor : sodium-glucose co-transporter 2

Les patients porteurs de maladie artérielle périphérique avaient un traitement anti-ischémique moins optimisé que les patients porteurs de maladie coronaire ou de maladie polyvasculaire.

Numériquement, seuls 82,3% des patients avec maladie artérielle périphérique étaient traités par anti-plaquettaire contre plus de 90% pour les 2 autres catégories. Le même constat était fait pour les IEC/ARA2, les hypolipémiants et les analogues du GLP-1 (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des patients avec diabète dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire

<b>Characteristic</b>	<b>CAD only (n=858)</b>	<b>PAD only (n=498)</b>	<b>CAD+PAD (n=774)</b>
<b>Age, years</b>	67.8 (9.4)	68.6 (9.0)	69.8 (8.5)
<b>Female, n(%)</b>	198 (23.1%)	169 (33.9%)	157 (20.3%)
<b>Body Mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	29.9 (5.5)	28.1 (4.8)	29.5 (4.8)
<b>Body Mass Index category, n(%)</b>			
<20	7 (1.0%)	11 (2.8%)	1 (0.2%)
20-25	102 (15.0%)	104 (26.3%)	113 (17.3%)
>25	570 (83.9%)	281 (71.0%)	539 (82.5%)
<b>Type I Diabetes, n(%)</b>	22 (2.6%)	26 (5.2%)	34 (4.4%)
<b>Type II Diabetes, n(%)</b>	835 (97.3%)	472 (94.8%)	739 (95.5%)
<b>HbA1C at initial visit, %</b>	7.2 (1.3)	7.0 (0.9)	7.5 (1.4)
<b>Hyperlipidemia, n(%)</b>	655 (76.3%)	275 (55.2%)	617 (79.7%)
<b>Tobacco use, n(%)</b>			
Never	369 (43.0%)	151 (30.4%)	199 (25.7%)
Former	372 (43.4%)	185 (37.2%)	401 (51.9%)
Current	117 (13.6%)	161 (32.4%)	173 (22.4%)
<b>Hypertension, n(%)</b>	759 (88.5%)	421 (84.5%)	700 (90.4%)
<b>Familial history of vascular disease, n(%)</b>	252 (29.4%)	114 (22.9%)	236 (30.5%)
<b>Previous stroke, n(%)</b>	53 (6.2%)	46 (9.2%)	92 (11.9%)
<b>Coronary artery disease, n(%)</b>	858 (100%)	0	774 (100.0%)
<b>Chronic Heart failure, n(%)</b>	187 (21.8%)	29 (5.8%)	210 (27.1%)
<b>Peripheral artery disease, n(%)</b>	0	498 (100.0%)	774 (100.0%)
Lower extremities	0	467 (93.8%)	655 (84.6%)
Carotid	0	108 (21.7%)	254 (32.8%)
<b>Chronic kidney dysfunction (≥ stage 3), n(%)</b>	242 (28.2%)	138 (27.7%)	279 (36.0%)
<b>Medications at initial visit, n(%)</b>			
Antiplatelet	778 (90.7%)	410 (82.3%)	703 (90.8%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	660 (76.9%)	332 (66.7%)	592 (76.5%)
Diuretics	265 (30.9%)	156 (31.3%)	323 (41.7%)
β-Blocker	622 (72.5%)	191 (38.4%)	567 (73.3%)
Lipid-lowering agent	743 (86.6%)	337 (67.7%)	692 (89.4%)
<b>Antidiabetic medications</b>			
Metformin	446 (52.0%)	275 (55.2%)	399 (51.6%)
DPP4 inhibitors	138 (16.1%)	74 (14.9%)	104 (13.4%)
GLP-1RA	37 (4.3%)	11 (2.2%)	50 (6.5%)
SGLT2 inhibitor	151 (17.6%)	44 (8.8%)	144 (18.6%)
Insulin and analogues	151 (17.6%)	125 (25.1%)	224 (28.9%)
Sulfonamides	0	0	0
<b>Proton pump inhibitor</b>	270 (31.5%)	141 (28.3%)	279 (36.0%)

DPP-4 : dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, GLP-1RA : glucagon-like peptide-1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor : sodium-glucose co-transporter 2

La comparaison des données des sujets diabétiques et non diabétiques apporte des éclairages intéressants sur les indications de prescription en pratique clinique courante. Les indications de double inhibition sont comparables entre les deux groupes notamment concernant la maladie artérielle périphérique et la maladie coronaire. Toutefois, le haut risque cardiovasculaire était une indication plus fréquente dans le groupe diabète (défini par au moins un facteur de risque suivant : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, tabagisme, antécédent familial de maladie cardiovasculaire, âge >65 ans ou IMC élevé), bien que ce motif reste marginal (4,1% vs. 1,9%,  $p < 0,001$ ) (Tableau 11).

Tableau 11 : Situations ayant conduit à l'initiation d'un traitement combiné rivaroxaban+Acide acétylsalicylique dans le registre XATOA

Reason	Diabetes	No Diabetes	p
Risk features (existing, worsening, newly diagnosed)	1850 (86.9%)	2903 (85.3%)	
<b>High cardiovascular risk profile<sup>a</sup></b>	88 (4.1%)	63 (1.9%)	<0.001
<b>CAD</b>	921 (43.2%)	1423 (41.8%)	0.301
CAD, 1 vessel affected	194 (9.1%)	303 (8.9%)	0.799
CAD, 2 or 3 vessels affected	611 (28.7%)	898 (26.4%)	0.063
MI	70 (3.3%)	129 (3.8%)	0.326
ACS	15 (0.7%)	50 (1.5%)	0.010
PCI	8 (0.4%)	18 (0.5%)	0.417
CABG	23 (1.1%)	25 (0.7%)	0.178
<b>PAD</b>	604 (28.4%)	1000 (29.4%)	0.408
PAD, lower extremities	562 (26.4%)	923 (27.1%)	0.542
PAD, other <sup>b</sup>	5 (0.2%)	27 (0.8%)	0.0076
ABI<0.9	9 (0.4%)	10 (0.3%)	0.426
Peripheral arterial intervention	28 (1.3%)	40 (1.2%)	0.648
Symptomatic lower-extremity PAD <sup>c</sup>	13 (0.6%)	27 (0.8%)	0.434
Polyvascular disease (≥2 vascular beds affected)	159 (7.5%)	231 (6.8%)	0.340
Carotid lesion <sup>d</sup>	57 (2.7%)	126 (3.7%)	0.038
Other cardiovascular conditions <sup>e</sup>	2 (0.1%)	6 (0.2%)	0.432
High stroke risk <sup>f</sup>	6 (0.3%)	19 (0.6%)	0.0368
<b>Other non-cardiovascular conditions<sup>g</sup></b>	0	5 (0.1%)	0.0767
End of DAPT	264 (12.4%)	530 (15.6%)	
Missing	0	2 (<0.1%)	

ABI : ankle-brachial index, ACS : acute coronary syndrome, CABG : coronary artery by-pass grafting, CAD : coronary artery disease, DAPT : dual antiplatelet inhibition, MI : myocardial infarction, PAD : peripheral artery disease, PCI : percutaneous coronary intervention.

<sup>a</sup> The high cardiovascular risk was defined as at least one of the following: history of hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, chronic renal dysfunction, smoking, family history of vascular disease, age >65 years, or high body mass index.

<sup>b</sup> Not lower-limb or carotid

<sup>c</sup> Intermittent claudication or lower-extremity amputation

<sup>d</sup> Carotid disease, carotid intervention or cerebrovascular interventions

<sup>e</sup> Atrial fibrillation or chronic heart failure

<sup>f</sup> Prior transient ischaemic attack or stroke

<sup>g</sup> liver cirrhosis, cancer or other conditions

### Comparaison des caractéristiques des patients diabétiques dans XATOA vs. COMPASS

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre l'essai et l'étude de vie réelle, avec cependant quelques particularités. Dans XATOA, les patients étaient plus souvent porteurs de maladie artérielle périphérique (AMI+carotide) (59.7% vs. 31,8%) ou avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral (9,0% vs. 5,0%) que de maladie coronaire (76.6% vs. 87.9%). Globalement, les patients inclus dans XATOA souffraient d'une moins bonne optimisation des traitements que les patients de l'essai (Tableau 12).

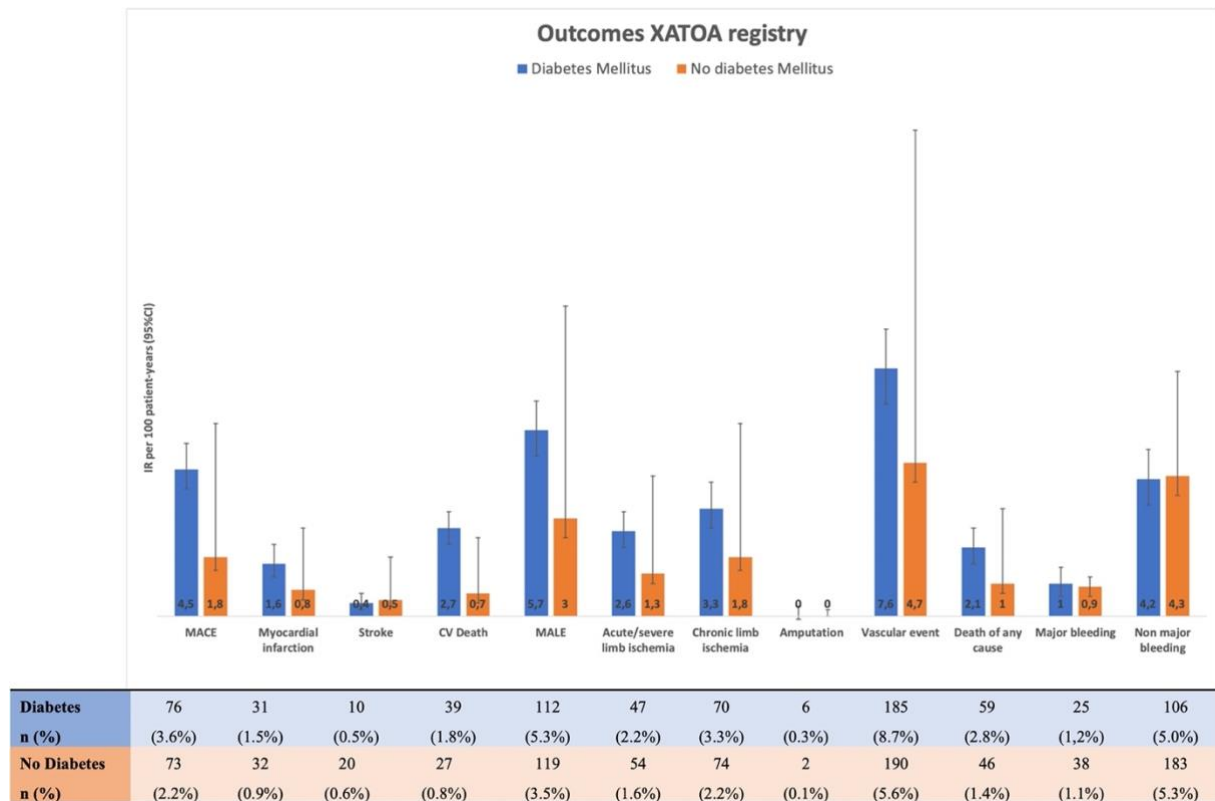
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des patients diabétiques dans le registre XATOA et dans l'essai COMPASS

<b>Characteristic</b>	<b>XATOA (n= 2130)</b>	<b>COMPASS (n=6922)</b>
<b>Age, years</b>	68.7 (9.0)	67.0 (8.2)
<b>Female, n (%)</b>	524 (24.6%)	1678 (24.2%)
<b>Body Mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	29.4 (5.1)	29.3 (5.2)
<b>Tobacco use, n (%)</b>		
Never	719 (33.8%)	2223 (32.1%)
Former	958 (45.0%)	3081 (44.5%)
Current	451 (21.2%)	1618 (23.4%)
<b>Hypertension, n (%)</b>	1880 (88.3%)	5695 (82.3%)
<b>Previous stroke, n (%)</b>	191 (9.0%)	343 (5.0%)
<b>Coronary artery disease, n (%)</b>	1632 (76.6%)	6083 (87.9%)
<b>Chronic Heart failure, n (%)</b>	426 (20.0%)	1614 (23.3%)
<b>Peripheral artery disease, n (%)</b>	1272 (59.7%)	2204 (31.8%)
<b>Chronic kidney dysfunction (≥ stage 3), n (%)</b>	659 (30.9%)	1747 (25.2%)
<b>Medication at initial visit, n (%)</b>		
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	1584 (74.4%)	5101 (73.7%)
Calcium-channel blocker		2095 (30.3)
Diuretics	744 (34.9%)	2463 (35.6%)
β-Blocker	1380 (64.8%)	4866 (70.3%)
Lipid-lowering agent	1772 (83.2%)	6075 (87.8%)
Antidiabetic medications	1572 (73.8%)	5691 (82.2%)
Proton pump inhibitor	690 (32.4%)	2412 (34.8%)

Survenue des évènements : comparaison des patients avec diabète vs. sans diabète dans XATOA

Sur la période de suivi (15±6 mois), 185 patients avec diabète ont présenté un évènement vasculaire (MACE et/ou MALE) (8,7%, IC 95% : 7,5-10,0), soit un taux d'incidence ajusté sur l'exposition (EAIR)=7,6 (6,5-8,8). L'incidence du MACE était de 3,0 (2,4-3,8) et celui du MALE était de 4,6 (3,8-5,5). Sur la période, 59 patients sont décédés (2,8%, IC 95% : 2,1-3,6, EAIR=2,0 (1,5-2,6)) (Figure 12). L'existence d'un diabète était statistiquement associée à un plus mauvais pronostic sur l'ensemble des évènements MACE (HR = 1.69 (1.22-2.33), p=0.0014), MALE (HR = 1.54 (1.19-1.99), p=0.0010), mortalité cardio-vasculaire (HR = 2.34 (1.43-3.82), p=0.0007) et mortalité toutes causes (HR = 2.02 (1.44-2.83), p<0.001), à la différence des évènements hémorragiques, comparables entre les deux groupes (HR = 1.14 (0.69-1.88), p=0.610) (Figure 13).

Figure 12 : Evènements chez les patients porteurs ou non de diabète dans le registre XATOA

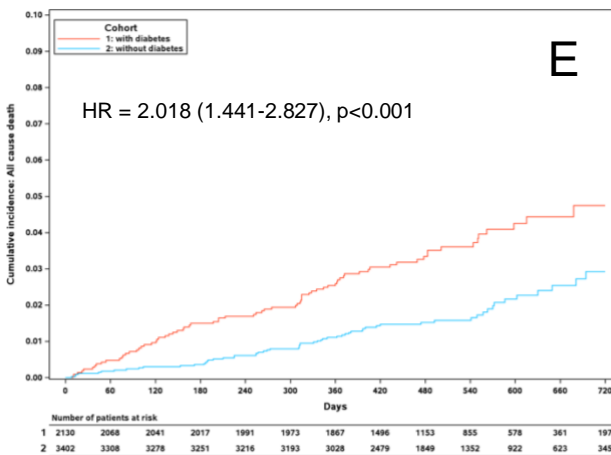
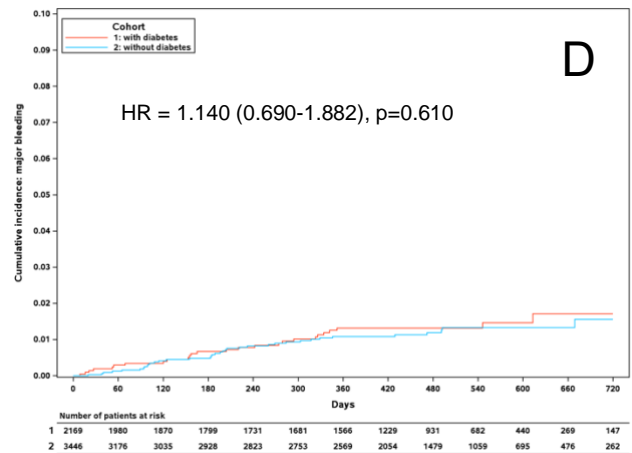
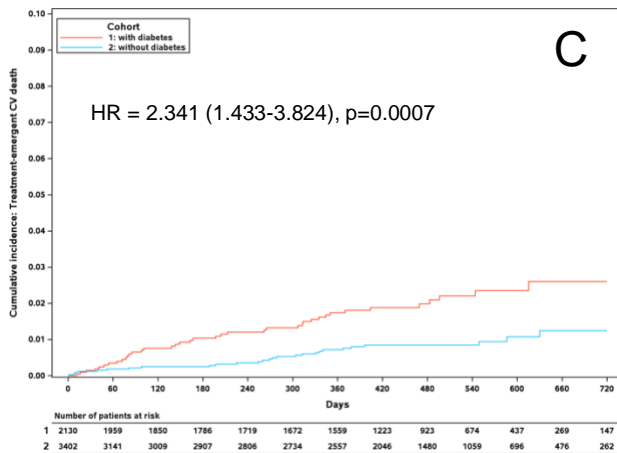
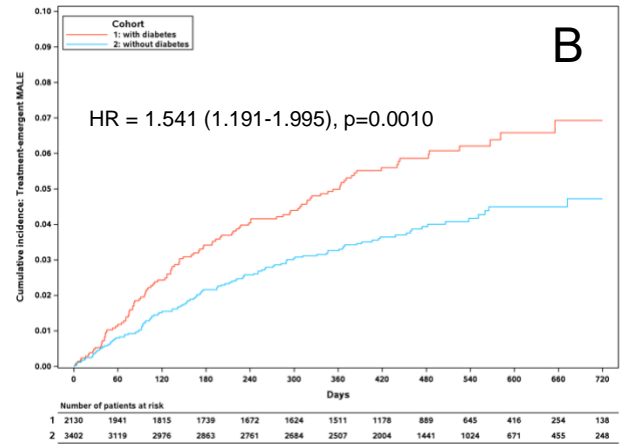
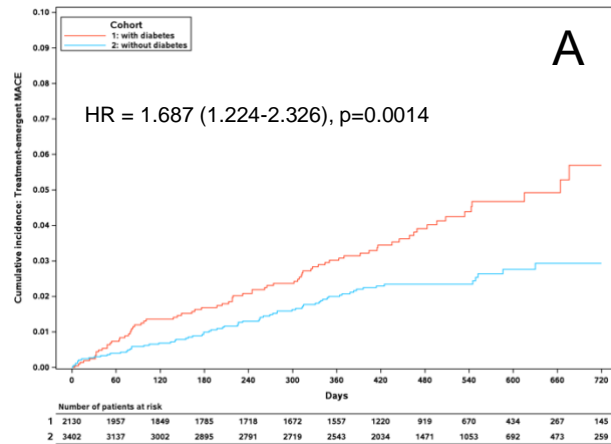


CV death: cardiovascular death, MACE: major adverse cardiovascular events, MALE: major adverse lower-limb events



Figure 13 : Incidence des évènements chez les patients inclus dans le registre XATOA avec et sans diabète

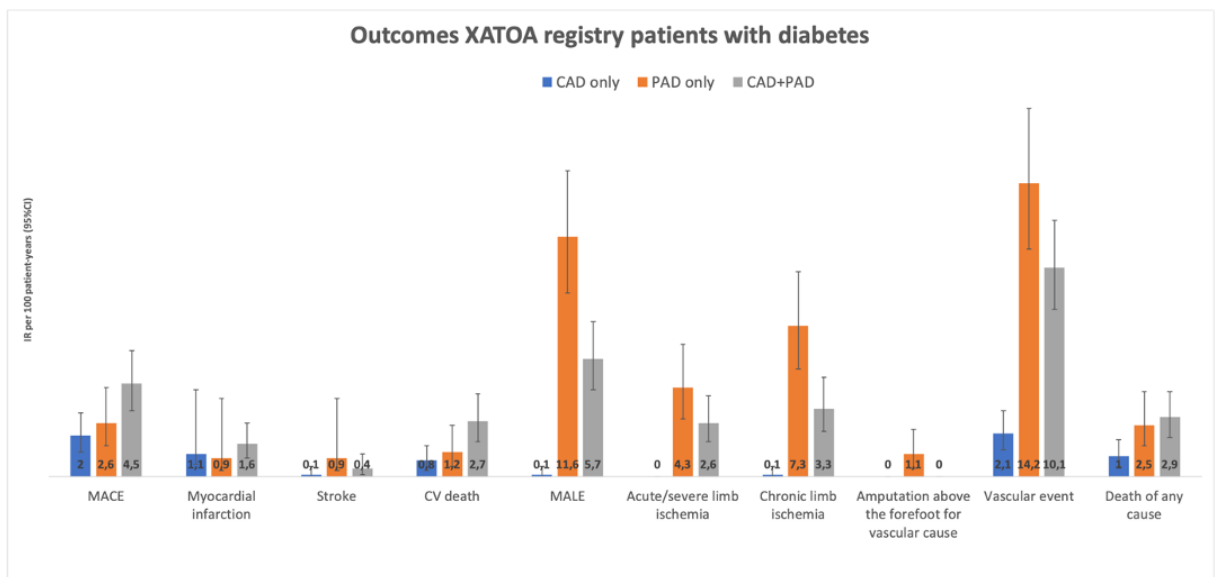
- A : Major Adverse Cardiovascular Events
- B : Major Adverse Lower Limb Events
- C : Cardiovascular Death
- D : Major Bleeding
- E : All-cause Death



Survenue des évènements : comparaison des patients avec diabète selon la maladie cardio-vasculaire sous-jacente dans XATOA

En comparant les évènements selon la maladie cardio-vasculaire sous-jacente, les patients avec maladie artérielle périphérique seule présentaient plus d'évènements cardio-vasculaires (MACE+MALE) que les patients polyvasculaires ou avec maladie coronaire (respectivement, 15,3, 11,2 et 2,6%). Le mauvais pronostic de ce sous-groupe était lié, numériquement, à une augmentation de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux et des MALE (Figure 14). Il serait intéressant de connaître le stade de l'AMI selon Leriche et Fontaine dans le groupe maladie artérielle périphérique seule en comparaison à la maladie polyvasculaire. En effet, il est possible que les patients définis comme porteurs d'une AMI seule aient une atteinte plus sévère. Cette analyse est en cours. Comme attendu, l'incidence des MACE, mortalité cardio-vasculaire et toutes causes, était significativement augmentée pour chaque évènement dans le sous-groupe polyvasculaire par rapport au groupe maladie coronaire seule (Figure 15). L'incidence des MALE était, quant à elle, augmentée dans le sous-groupe maladie artérielle périphérique seule (HR maladie artérielle périphérique vs. maladie coronaire = 118,42 (16,42-854,0), p<0,001) (Figure 15).

Figure 14 : Evènements chez les patients diabétiques inclus dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire

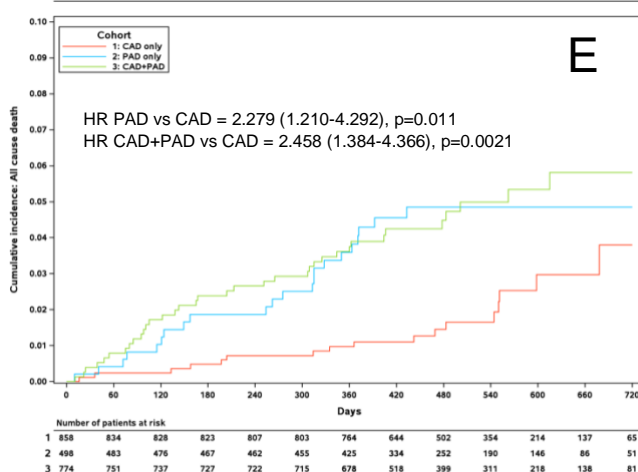
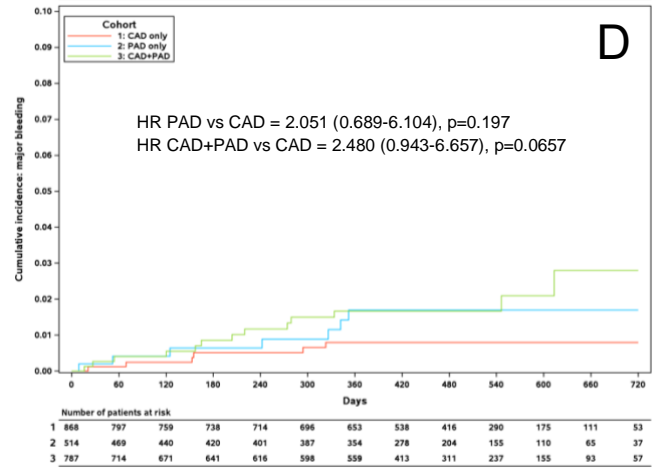
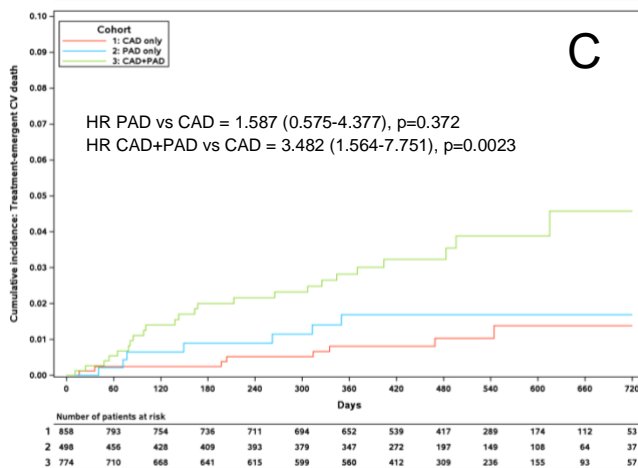
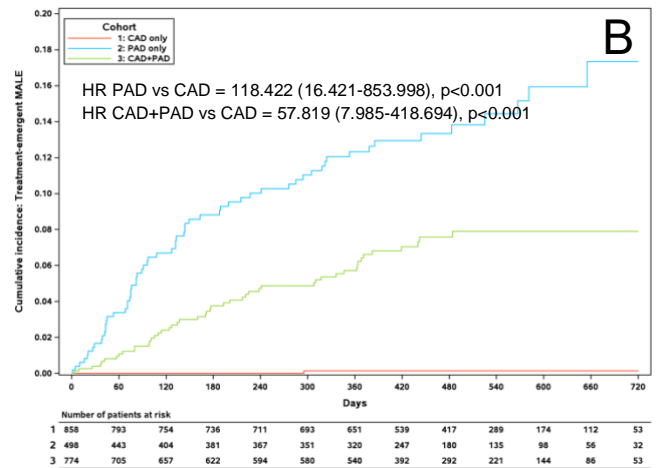
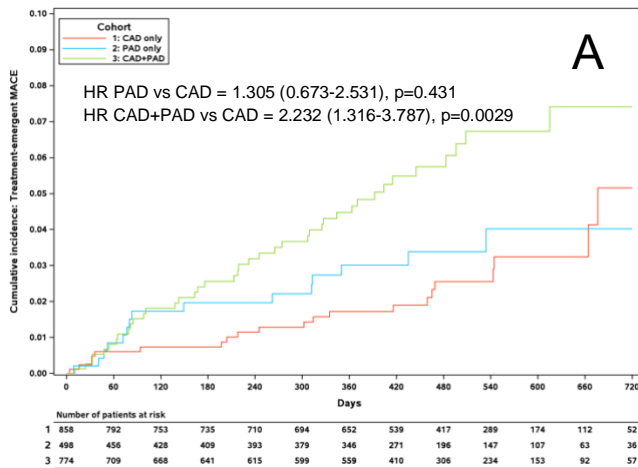


<b>CAD</b>	21 (2.5%)	12 (1.4%)	1 (0.1%)	8 (0.9%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	22 (2.6%)	12 (1.4%)
<b>n(%)</b>										
<b>PAD</b>	15 (3.0%)	5 (1.0%)	5 (1.0%)	7 (1.4%)	62 (12.5%)	24 (4.8%)	40 (8.0%)	6 (1.2%)	76 (15.3%)	17 (3.4%)
<b>n(%)</b>										
<b>CAD+PAD</b>	40 (5.2%)	14 (1.8%)	4 (0.5%)	24 (3.1%)	49 (6.3%)	23 (3.0%)	29 (3.8%)	0 (0.0%)	87 (11.2%)	30 (3.9%)
<b>n(%)</b>										

CAD : coronary artery disease, CV death: cardiovascular death, MACE: major adverse cardiovascular events, MALE: major adverse lower-limb events, PAD : peripheral artery disease

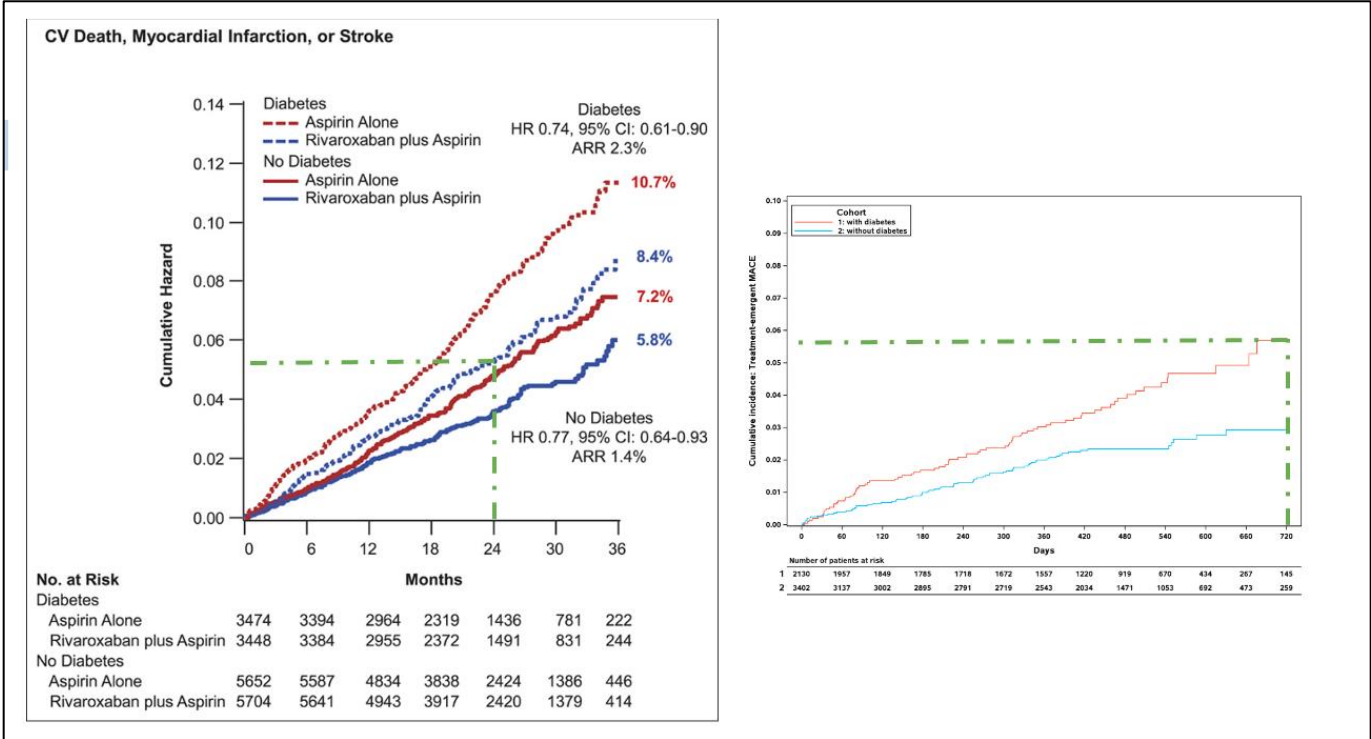
Figure 15 : Incidence des évènements chez les patients diabétiques inclus dans le registre XATOA selon la maladie vasculaire

- A : Major Adverse Cardiovascular Events
- B : Major Adverse Lower Limb Events
- C : Cardiovascular Death
- D : Major Bleeding
- E : All-cause Death



Il n'est pas possible d'effectuer de comparaison directe entre XATOA et COMPASS. Toutefois, l'incidence des MACE à 24 mois semble comparable entre les 2 populations (Figure 16). L'étude comparative des événements « MACE+MALE » et « MACE+saignement ayant entraîné le décès ou saignement dans un organe critique » est en cours.

Figure 16 : Incidence cumulative des événements chez les patients diabétiques dans le registre XATOA et dans l'essai COMPASS (Bhatt et al., 2020) (187)



## Partie IV. Discussion générale

---

### IV.1. L'artériopathie des membres inférieurs, un fardeau chez le patient vivant avec un diabète de type 2

L'AMI affecte environ 200 millions de personnes dans le monde, dont 40 millions en Europe (194). La prévalence exacte chez le sujet atteint de DT2 est mal connue en raison de l'absence de symptômes cliniques spécifiques, de la réduction de la sensibilité en lien avec la neuropathie périphérique et d'un dépistage parfois mal conduit. Malgré sa sévérité, l'AMI reste relativement peu étudiée par rapport à la maladie coronarienne et jusqu'à récemment, peu d'essais randomisés prenaient en compte les événements artériels périphériques dans leurs résultats. Le concept de MALE, spécifiquement dédié aux événements périphériques, est apparu avec l'essai COMPASS (188). Quatre études de référence ont montré une association significative entre DT2 et AMI après ajustements multivariés, avec des HR allant de 1,89 à 4,05 (72,74,98,195).

L'essai ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron*), publié en 2007, a suivi des sujets DT2 pendant une durée médiane de 5 ans et l'étude observationnelle ADVANCE-ON a poursuivi le suivi jusqu'à une médiane de 9,9 années. L'AMI était définie dans cette étude par une plaie  $\geq 6$  semaines, une amputation sous le genou secondaire à une atteinte vasculaire ou une revascularisation périphérique (angioplastie ou chirurgie). Sur les 11 140 patients randomisés, 4,6% étaient porteurs d'AMI selon la définition donnée ci-dessus (196). Les résultats soulignent surtout le poids de l'AMI sur l'ensemble des complications micro et macrovasculaires et la mortalité. Par rapport aux sujets indemnes de maladie artérielle périphérique, les sujets porteurs avaient un risque augmenté de 35% de mortalité toutes causes et de 47% d'événements macrovasculaires majeurs (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et mortalité cardio-vasculaire). On notait une tendance à l'association avec les événements microvasculaires (insuffisance rénale terminale, décès d'origine rénale, rétinopathie nécessitant une panphotocoagulation, cécité d'origine diabétique), avec un HR = 1,31 ; IC 95% : 0,96-1,78),  $p=0,09$ . Le risque d'AMI augmentait de 26% pour chaque point supplémentaire d'HbA1c (197).

Le registre Français COPART, une cohorte prospective multicentrique incluant des patients hospitalisés pour AMI symptomatique, s'est intéressé au pronostic des patients selon leur statut diabétique, 1 an après leur admission à l'hôpital pour une artériopathie périphérique. En analyse de Cox non ajustée, le diabète était associé avec le MACE (HR=1,58, IC 95% : 1,24-2,01), la mortalité toutes causes (HR=1,49, IC 95% : 1,24-1,78) et avec les amputations dites « majeures » (HR=1,97, IC 95% : 1,56-2,49). Cependant, en analyse multivariée dédiée à l'identification des facteurs prédictifs d'amputation, le diabète n'était plus associé au risque

d'amputation (198). Ce résultat surprenant peut trouver une explication dans les variables sélectionnées pour l'ajustement. La classification de l'AMI, l'ischémie critique et la gangrène sont des médiateurs de l'association diabète et amputation et induisent un ajustement excessif et une atténuation de l'effet causal du diabète sur le risque d'amputation. Sur les 2 494 patients inclus, 49,5% étaient diabétiques, un chiffre particulièrement élevé. En analyse multivariée, le diabète était significativement associé au MACE et à la mortalité toutes causes après environ 280 jours. Il n'y avait pas d'association avec l'amputation. La forte proportion de patients DT2 met en lumière les grandes variations entre les populations issues des registres des études cliniques dérivées de données administratives. Avec la moitié de sujets diabétiques dans le registre COPART, la question des bénéfices/risques associés à l'utilisation des antidiabétiques oraux dans l'AMI devient cruciale, au-delà des thérapeutiques classiques (statines, antiplaquettaires, antihypertenseurs).

L'essai EUCLID a randomisé 13 885 patients avec AMI symptomatique, dont 5345 (38,5%) étaient diabétiques. Un antécédent d'amputation (OR = 7,29 IC 95% : 5,17-10,30) suivi par la présence d'un diabète (OR = 4,60, IC 95% : 3,16-6,69) étaient les 2 principaux facteurs indépendants pour une nouvelle amputation. Chez les sujets diabétiques, l'infection était le facteur le plus fréquent conduisant à l'amputation à la différence des sujets non diabétiques (58% versus 15%) (199).

Ces multiples exemples montrent le fardeau porté par le sujet DT2 atteint d'AMI, la nécessité d'identifier des marqueurs du risque artériel et d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

## **IV.2. La médiocalcose, un marqueur du risque cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2**

### **IV.2.1. Prévalence et facteurs associés à la médiocalcose**

Les données sur la prévalence exacte de la MAC sont peu nombreuses et manquent de fiabilité (52), la majorité des études utilisant un IPS élevé comme équivalent de MAC. La prévalence estimée sur la base d'un IPS > 1,3 est de 0,5% des adultes, avec un ratio homme/femme de 3:2 (200). A l'instar de la littérature existante, nous avons montré dans notre cohorte que la MAC concernait pratiquement 1 patient DT2 sur 5. La prévalence de la MAC sur les membres inférieurs des sujets vivant avec un DT2, dépistée par radiographie, va de 17 à 42%, selon les populations d'étude (25,201). L'étude prospective sur 20 années des Indiens Pima a montré une prévalence de la MAC radiographique plus importante chez les hommes que les femmes, se majorant avec l'âge et avec l'existence d'un diabète. Dans 83% des cas, le premier site concerné étaient les pieds, suggérant fortement l'existence de lésions débutant en distalité avant de progresser vers les zones proximales.

Les facteurs indépendants associés à la MAC dans notre travail recoupaient ceux classiquement rapportés (23,25,202). L'âge est un déterminant fort de la pathologie avec une augmentation de 5% par année. La rétinopathie diabétique était associée de façon indépendante à la MAC et une tendance était observée avec maladie rénale chronique. Plusieurs auteurs ont rapporté cette association (23,203–205). Dans l'étude prospective sur les indiens Pima de Everhart et al., la présence de MAC radiographique dans les 5 ans suivant le diagnostic de diabète était associée à la survenue d'une protéinurie (aHR=2,4, IC 95% : 1,3-4,5) tandis que l'association avec la rétinopathie n'atteignait pas la significativité (HR=1,7, IC 95% : 0,98-2,8) (23). La MAC peut être envisagée comme une manifestation de la maladie microvasculaire, la média des artères étant alimentée par les vasa vasorum (206). La neuropathie joue, elle aussi, un rôle déterminant dans la formation de la MAC, comme rapporté dans des cas de sympathectomies par Goebel et al (31). Cette constatation ancienne a été corroborée par plusieurs études. Citons celle de Young et al, qui a montré une association indépendante entre la MAC radiographique et la durée du diabète (OR=1,34 pour 5 années de diabète) et la neuropathie détectée par le seuil de perception vibratoire (OR=1,42 pour une augmentation de 5 Volts) (207).

On peut s'interroger sur le phénotype particulier que constituent les patients indemnes de MAC mais avec IPS élevé. Nous n'avons pas confirmé l'hypothèse selon laquelle ces sujets avaient un IMC plus élevé que le reste de la population. En réalité, il ne s'agit pas tant de l'IMC que de la masse appendiculaire, qui est un déterminant de l'élévation de l'IPS. Nous n'avons pas de données de composition corporelle pour corroborer les résultats de Tabara et al. (54).

#### **IV.2.2. Intérêt de la médiocalcose comme marqueur du risque cardio-vasculaire**

Nous avons montré que la MAC de l'artère tibiale postérieure était significativement associée avec les MACE et les MALE dans une population de sujets DT2 indemnes de maladie cardio-vasculaire. La présence de MAC double quasiment le risque de survenue du critère composite MACE+MALE. De façon intéressante, la MAC est associée à la survenue du MACE, indépendamment des autres marqueurs et facteurs de risque cardiovasculaire, et en particulier l'IPS bas. Du fait du faible nombre d'évènements vasculaires périphériques (n=22), il n'a pas été possible d'effectuer une analyse multivariée sur le MALE. La MAC restait associée à la survenue du MALE, après ajustement sur l'âge et le sexe (1<sup>er</sup> modèle), l'IPS (2<sup>e</sup> modèle), la maladie rénale chronique et le pied diabétique (3<sup>e</sup> modèle). Plusieurs études, déjà anciennes, se sont intéressées à la prédiction du risque cardio-vasculaire en lien avec la présence de MAC. Notre étude a cependant la particularité de positionner la MAC comme marqueur du risque à la fois périphérique mais aussi coronaire.

Sur le plan physiopathologique, le lien MAC et maladies cardiaques s'explique par les modifications structurales de la paroi du vaisseau, qui en réduisant sa compliance entraîne des modifications hémodynamiques. Dans la macrocirculation, il est établi que la rigidification de la paroi artérielle entraîne une augmentation de la vitesse de l'onde de pouls, une augmentation de la pression artérielle pulsée et de la post-charge cardiaque, conduisant à l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'insuffisance cardiaque (17,19,208).

L'étude de Niskanen et al., publié en 1994, sur 133 sujets DT2 nouvellement diagnostiqués a montré que la présence de MAC était prédictive de façon indépendante de la mortalité cardio-vasculaire à 10 ans. La prédiction de la mortalité était supérieure en présence de MAC par rapport aux calcifications intimaux (201). Cette donnée sur la population Finlandaise avait aussi été démontrée quelques années auparavant chez les indiens Pima (23).

En 1996, l'étude prospective de Lehto et al, menée sur 1059 sujets DT2 a identifié la MAC comme un facteur prédictif indépendant de futurs événements coronaires et de la survenue d'accident vasculaire cérébral (25). Et ceci indépendamment de la durée du diabète, de la qualité du contrôle glycémique et des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques. Losurdo et al. ont conduit la seule méta-analyse disponible à ce jour sur l'association entre MAC infra-poplitée et risque d'amputation. Quinze études ont été incluses, dont 6 concernaient des sujets diabétiques. Malgré une qualité des études discutables (seules 9 sur 15 étaient qualifiées de « bonne » selon la Nottingham Ottawa Scale), l'association entre MAC et amputation était consistante dans une population à risque (diabétique et/ou porteuse d'AMI). Six études se sont intéressées à la population diabétique, le risque relatif d'amputation au-dessus ou en-dessous du genou en présence de MAC était de 2,37 (1,76-3,20),  $p < 0,001$ . L'étude de Guzman utilisant la quantification de la charge calcique grâce au score calcique tibial a mis en évidence une association entre la valeur du score et la sévérité de l'ischémie des membres inférieurs. Les sujets avec ischémie chronique avaient un score plus élevé que les sujets avec claudication, eux-mêmes plus élevés que les contrôles. En analyse multivariée, Un score  $>400$  chez un patient porteur d'AMI symptomatique, était le seul facteur prédictif d'amputation, indépendamment des autres facteurs de risque cardio-vasculaires et de l'IPS (49).

Dans notre étude, parmi les différents sous-groupes d'IPS, la MAC échographique restait significativement associée à la survenue du critère composite MACE+MALE dans le sous-groupe IPS normal. Ce résultat souligne l'intérêt de la recherche de la MAC dans le groupe considéré à plus faible risque pour re-stratification du risque en présence de MAC. Au-delà de la mesure de l'IPS, l'échographie joue ici un rôle crucial. En analyse multivariée, l'IPS élevé n'est pas associé au critère composite MACE+MALE, illustrant bien le fait que la MAC est un



meilleur marqueur du risque que l'IPS. Dans notre étude, seulement deux tiers des patients porteurs d'un IPS élevé avaient effectivement une MAC et en retour la majorité des patients (61,8%) porteurs de MAC avaient un IPS normal. L'IPS élevé ne doit plus être utilisé comme un équivalent de MAC, comme démontré par Hoek et al (52).

#### **IV.2.3. Faut-il intégrer la recherche de médiocalcose à la stratégie de dépistage de la maladie cardio-vasculaire chez le patient avec diabète de type 2 ?**

Les recommandations 2023 de l'European Society of Cardiology (ESC) font la part belle à l'évaluation de l'AMI chez le sujet porteur de diabète (84). La MAC est explicitement mentionnée comme un écueil de la précision de l'IPS. Pour contourner ce problème, il est proposé chez les patients avec IPS pathologique ( $\leq 0,9$  ou  $> 1,4$ ), soit un examen écho-doppler des artères périphériques soit la mesure de la pression d'orteil avec un seuil à 0,70 (84). Nous avons montré que la présence de MAC modulait l'estimation du risque cardio-vasculaire chez le patient avec IPS normal. La question du dépistage systématique de la MAC dans cette population est donc posée. La pratique généralisée de l'écho-doppler artériel se heurte à la problématique de la faisabilité, problématique qui va continuer à croître dans les années à venir en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète. Au-delà de l'IPS, qui est insuffisant pour dépister la MAC, une des pistes serait d'identifier les patients relevant d'une recherche de MAC selon le SCORE-2 Diabète, un outil de stratification du risque cardio-vasculaire chez le patient en prévention primaire. A la date de réalisation de notre étude, le SCORE-2 Diabète n'était pas encore validé. En comparaison de la population MAC-, les patients MAC+ sont plus âgés, avec une plus longue durée d'évolution du diabète, une proportion d'hypertension artérielle et d'atteinte des organes cibles plus importante (191). Notre étude mériterait donc une confirmation en prospectif avec une catégorisation des patients selon le SCORE-2 Diabète. Les questions à résoudre :

- Y a-t-il une association entre le SCORE-2 Diabète et la présence de MAC ?
- Si oui, quel est le seuil de SCORE-2 Diabète associé à la présence de MAC ?
- L'ajout de la variable MAC au SCORE-2 Diabète améliore-t-elle la prédiction du risque cardio-vasculaire ?
- Quel est le rythme optimal de surveillance de l'écho-doppler artériel ?

Au-delà d'être un marqueur du risque, la présence de MAC pose aussi la question de l'intensification thérapeutique ou du recours à des thérapeutiques dédiées de réduction de la charge calcique afin de réduire le risque cardio-vasculaire. En effet, le dépistage systématique de la MAC revêt un intérêt majeur en présence de thérapeutiques permettant de réduire le risque d'évènements chez les patients MAC+.

## IV.2.4. Médiacalcose : Quelles pistes thérapeutiques ?

### IV.2.4.1. Réduire la charge calcique

Plusieurs molécules ont montré une réduction de la progression de la MAC en situation d'insuffisance rénale terminale (chélateurs du phosphate, calcimimétiques). D'autres approches sont à l'étude, telles que la supplémentation en vitamine K, pyrophosphate, tenapanor, acetazolamide (19). Bien que ces molécules réduisent la charge calcique vasculaire, l'impact clinique sur les événements cardiovasculaires est une question non résolue à l'heure actuelle (209). Les données disponibles à ce sujet sont le fruit d'essais randomisés utilisant le sevelamer chez le sujet en situation d'insuffisance rénale sévère. Le bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire reste à démontrer (210).

Concernant les traitements anti-diabétiques, les études in vitro portant sur l'exposition à la metformine des cellules musculaires lisses de rat ont montré une réduction significative de la transdifférenciation et du dépôt calcique par l'activation de protéine kinase AMP et de l'*Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) (211). Ces résultats ont été confirmés in vivo avec une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents (212,213). L'étude transversale DIACART (« *Diabète et Calcification artérielle* »), a montré chez 198 patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire, que la metformine était associée à un score tomodensitométrique de calcification moindre (OR=0,33 (0,11-0,98), p=0,045), indépendamment des autres facteurs (âge, genre, tabagisme, fonction rénale, maladie cardio-vasculaire, durée du diabète, neuropathie, rétinopathie, HbA1C, inflammation). A noter que seule la metformine montrait une association significative, les sulfamides/glinides (p=0,269), l'insuline (p=0,687), les gliptines (p=1,000) et les analogues du GLP-1 (p=0,464) n'ayant pas atteint le degré de significativité (214). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans notre étude qui utilisait une appréciation qualitative et non quantitative de la présence de MAC.

Chez les patients avec diabète de type 1, l'essai randomisé en double aveugle IMPACT-1D (*impact de la metformine sur la calcification artérielle périphérique dans le diabète de type 1*), sous l'égide du Pr Oliver Bourron, est en cours de recrutement. L'objectif principal est de démontrer que la metformine est capable de ralentir la calcification artérielle sous articulaire quantifiée par tomodensitométrie à 2 ans.

L'étude UKPDS et son suivi à 10 ans a démontré l'impact de la metformine sur la réduction du risque cardio-vasculaire chez les patients DT2 au-delà du contrôle glycémique (113,115). Il reste à déterminer si la diminution de la charge calcique induite par la metformine est un des facteurs explicatifs de la protection cardio-vasculaire.

#### **IV.2.4.2. Agir sur le risque cardio-vasculaire des patients porteurs de médiocalcose**

L'optimisation thérapeutique chez les patients à haut risque cardio-vasculaire passe par l'ajout de molécules protectrices (analogues du GLP-1, anti-agrégation plaquettaire, statines), que le patient soit porteur de MAC ou non. A notre connaissance, aucune étude n'a étudié le bénéfice conféré par ces thérapeutiques selon la présence de MAC. Chez le sujet à IPS normal, nous avons montré que la présence de MAC majorait le risque d'évènements. Dans cette population particulière, l'ajout de ces traitements permettrait-il de diminuer la survenue des évènements cardio-vasculaires majeurs ?

Une autre façon de formuler la problématique serait : la lutte contre le sur-risque cardio-vasculaire conférée par la MAC passe-t-elle par une réduction de la charge calcique et ses conséquences hémodynamiques ou par le contrôle des facteurs de risque associés ?

#### **IV.3. Facteurs thérapeutiques aggravant et protecteurs dans l'artériopathie des membres inférieurs du sujet diabétique**

Dans l'introduction, nous avons effectué une vue d'ensemble des thérapeutiques intervenant dans le bénéfice coronaire et artériel périphérique chez le patient DT2. Dans cette partie, nous allons concentrer notre propos sur les molécules à l'étude dans nos travaux universitaires.

##### **IV.3.1. Diurétiques et artériopathie des membres inférieurs : une association à risque**

Suite au regain d'intérêt pour le sujet suscité par l'arrivée des ISGLT2, notre groupe de travail a effectué une méta-analyse sur l'association entre amputation des membres inférieurs et diurétiques (215). La revue systématique de la littérature n'a retrouvé que 6 études fournissant des chiffres d'incidence, de prévalence, de rate ratio, d'odds ratio ou de hazard ratio. Cinq études ont été retenues dans la méta-analyse. Sur un total de 46 249 sujets, le risque d'amputation était significativement augmenté sous diurétiques (OR=1,75, IC95% : 1,53-1,99,  $p < 0,001$ ), avec une faible hétérogénéité ( $I^2=31,41\%$ ,  $p=0,2121$ ).

L'étude prospective menée sur la cohorte française de 1459 sujets diabétiques de type 2 SURDIAGENE (*Suivi Rénal, DIAbète de type 2 et GENEtique*) a montré, durant un suivi de 7,1 années, une incidence significativement plus importante d'évènements artériels périphériques (amputation et revascularisation périphériques) chez les sujets traités par diurétiques : 1,80 pour 100 personnes-années chez les sujets sous diurétiques et 1,00 chez les non-utilisateurs ( $p < 0,001$ ). Il faut noter que 23% des sujets dans le bras « sans diurétiques » et 32,5% dans le bras « diurétiques » étaient porteurs d'une maladie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, accident vasculaire cérébral, revascularisation carotidienne ou AMI). 3,9% des sujets « sans diurétiques » et 6,3% du bras « diurétiques » avaient un antécédent d'amputation. L'augmentation du risque se faisait au dépend des amputations (HR ajusté=2,01, IC 95% : 1,14-3,54),  $p=0,02$ ) et non des

revascularisations (HR ajusté=1,05, IC 95% : 0,67-1,64, p=0,84) (216). Après appariement sur le score de propension, le risque d'évènements artériels et d'amputation était plus important sous diurétiques (respectivement, HR=1,53, IC 95% : 1,05-2,24) et HR=1,98, IC 95% : 1,15-3,40) à la différence des revascularisations (HR=1,11, IC 95% : 0,72-1,71).

A la différence de SURDIAGENE, notre étude a porté sur 1331 sujets DT2 indemnes de maladie cardio-vasculaire, suivis pendant 7 ans, avec une durée d'évolution du diabète d'environ 10 ans. L'hypertension artérielle était l'indication principale d'utilisation des diurétiques avec une majorité de diurétiques thiazidiques (75,4%), suivis par les diurétiques de l'anse (15,4%) et les diurétiques épargneurs de potassium (12,4%). Dans cette population à risque cardio-vasculaire plus faible, l'utilisation des diurétiques était associée à une augmentation du MALE de 76% après pondération inverse de probabilité du traitement. L'association était significative chez les sujets sous diurétiques de l'anse (aHR=2,30 ; IC 95% : 1,14-4,67) ou thiazidiques (aHR=1,69; IC 95% : 1,08-2,65) mais pas pour les diurétiques épargneurs de potassium, sous réserve du faible nombre de patients sous cette classe thérapeutique.

Concernant la classe de diurétique, Gary et al. a retrouvé une association significative entre l'utilisation des diurétiques de l'anse et la survenue d'amputation en analyse multivariée (OR=1,5, IC 95% : 1,1-2,1), p=0,01) (192). L'étude cas-témoins de Erkens et al. sur une population de sujets DT2 a cependant retrouvé une association significative entre amputation et diurétiques thiazidiques, qu'ils soient seuls ou en association. L'association restait significative dans différents sous-groupes, selon la durée d'évolution du diabète (OR=6,70, IC 95% : 1,21-37,08), l'existence d'une insuffisance cardiaque (OR=3,53, IC 95% : 1,00-12,45), l'existence de comorbidités définies par un score de maladie chronique >5 (OR=3,83, IC 95% : 1,10-13,29). Le risque d'amputation associé avec l'utilisation des diurétiques thiazidiques augmentait avec leur durée d'utilisation. Pour une durée ≤ 365 jours, l'odds ratio ajusté était de 4,82 (IC 95% : 0,61-38,34) et pour une durée >365 jours, l'odds ratio était de 26,16 (IC 95% : 1,02-674,02), p=0,01 (193).

Nous avons voulu identifier les caractéristiques associées à un plus grand risque afin de guider le clinicien dans la prescription des diurétiques. Au sein de notre cohorte, les déterminants du MALE étaient l'âge, le sexe masculin, les complications microvasculaires, le traitement par insuline et un IPS anormal. En stratifiant l'association diurétiques/MALE sur les différents déterminants, les patients avec complications microvasculaires avaient le risque de MALE le plus élevé (aHR 3,38 ; IC 95% : 1,68-6,79, p=0,001). Mohammedi et al. ont montré dans une analyse post-hoc de l'essai ADVANCE, que seule la maladie microvasculaire (macroalbuminurie, rétinopathie traitée par panphotocoagulation) était associée avec l'AMI incidente après ajustement sur les facteurs de risque classiques (217). Nous n'avons pas

retrouvé d'interaction significative pour les déterminants du MALE selon l'utilisation des diurétiques sauf en cas d'IPS anormal (aHR=2,29 (1,32-3,96) vs IPS normal (aHR=0,94 (0,46-1,94), p d'interaction = 0,02).

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'association entre plaies de pied diabétique et diurétiques. Sur un effectif de 276 patients, cette étude rétrospective a montré que les sujets sous diurétiques avaient un plus faible taux de cicatrisation (62,9% versus 75,9%, p=0,026). En analyse univariée, il existait une association négative significative entre la guérison de plaie de pied diabétique et l'utilisation des diurétiques (OR=0,54 (0,32-0,91), p=0,020), association qui ne résistait pas à l'analyse multivariée (218). En revanche, dans une méta-analyse récente, l'utilisation des ISGLT2 n'augmentait pas l'incidence de plaie de pied diabétique (159).

Les différents scores de risque développés pour prédire le risque d'évènements périphériques chez les sujets diabétiques ou non comprennent un critère d'utilisation des diurétiques (192,219). Le tableau 13 montre les facteurs intervenant dans le calcul du score d'ischémie critique de Graz (192). Li et al. ont développé un score de risque d'amputation à partir d'une cohorte rétrospective chinoise avec diabète de type 2 et ont inclus 15 variables dont l'utilisation des diurétiques (sans précision quant à la classe de diurétiques) (219).

Tableau 13 : Facteurs intervenant dans le calcul du risque d'ischémie critique, d'après Gary et al.(192)

Facteur de risque	OR ajusté (IC 95%)	P	Score de risque d'ischémie critique
Diabète de type 2	3,1 (2,2-4,4)	<0,001	2
Héparine de bas poids moléculaire	2,8 (1,7-4,4)	<0,001	2
Antécédent d'infarctus du myocarde	2,5 (1,1-5,5)	0,03	2
Age ≥75 ans	2,0 (1,3-3,0)	<0,001	2
Cardiotonique	1,9 (1,3-3,4)	0,003	1
Age 65 à 74 ans	1,6 (1,1-2,5)	0,03	1
Diurétiques de l'anse	1,5 (1,1-2,1)	0,01	1
Statine	0,5 (0,4-0,8)	<0,001	-1

**Pour résumer, nos résultats montrent une augmentation significative des MALE chez les patients DT2 sans antécédent cardio-vasculaire, mettant en lumière la nécessité d'une vigilance à l'égard de l'utilisation de ces molécules, particulièrement en cas d'IPS anormal ou de complications microvasculaires.**

Compte tenu de résultats disparates parmi les études rapportées, un essai thérapeutique dédié apporterait la preuve de la causalité. De façon étonnante, les nombreux essais sur les thérapeutiques anti-hypertensives se sont concentrés sur les évènements cardio-vasculaires mais pas les amputations. L'essai INSIGHT (*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*), dans lequel 20,6% des sujets étaient diabétiques, a montré une incidence plus fréquente des évènements artériels périphériques sous co-amilozide (hydrochlorothiazide+amiloride) comparé à la nifedipine (5,3% vs 3%,  $p < 0,001$ ) (220). Deux années plus tard, L'essai ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) a rapporté les évènements artériels périphériques sous chlorthalidone vs. amlodipine vs. lisinopril. L'essai, publié en 2002, a inclus seulement 1,6% de sujets porteurs d'AMI et n'a pas montré de différence sur la survenue des évènements artériels périphériques (traitement médical ambulatoire, hospitalisation ou revascularisation pour AMI) entre les groupes lisinopril vs. chlorthalidone (HR=1,04, IC95% : 0,90-1,19,  $p=0,63$ ). Il a également retrouvé une tendance favorable dans le groupe amlodipine comparé au groupe chlorthalidone (HR = 0,87, IC 95% : 0,75-1,01,  $p=0,06$ ) (221). Une étude ancillaire réalisée en 2014, s'intéressant à des critères cliniques plus pertinents (revascularisation artérielle périphérique, nouvelle hospitalisation ou hospitalisation itérative pour AMI), n'a pas retrouvé de différence significative entre les différents groupes (amlodipine vs. chlorthalidone, HR=0,86, IC 95% : 0,72-1,03 ; lisinopril vs. chlorthalidone : HR=0,98, IC 95% : 0,83-1,17). A noter que 33% des sujets inclus dans l'essai étaient porteurs d'un DT2. Le risque d'amputation n'était pas étudié (222).

#### **IV.3.2. Rivaroxaban et risque artériel périphérique : une avancée prometteuse**

Le registre XATOA a apporté un éclairage sur les bénéfices et les effets secondaires de l'association rivaroxaban+AA en pratique clinique courante. Les patients diabétiques, dont la grande majorité étaient porteurs d'un DT2, avaient un profil clinique similaire à ceux inclus dans l'essai COMPASS avec cependant une fréquence plus élevée de maladie artérielle périphérique chez les patients diabétiques de XATOA. Comparés aux patients sans diabète, l'existence d'un diabète était associée à plus de maladie polyvasculaire. La décision d'initier un traitement combiné en pratique courante était majoritairement en lien avec l'existence d'une maladie coronaire ou d'une maladie artérielle périphérique, qu'il s'agisse de son aggravation

ou de son apparition. Les indications étaient comparables pour les patients diabétiques ou non diabétiques.

Les patients inclus dans XATOA souffrent d'un déficit d'optimisation des traitements anti-ischémiques et des antidiabétiques, par rapport à l'essai COMPASS. Cet écart est à rapprocher des différences bien connues entre les populations d'essais cliniques, avec des patients enrôlés très sélectionnés et motivés, versus des patients issus d'une pratique clinique courante. En outre, le bénéfice d'un contrôle glycémique optimal s'est avéré décevant pour les événements artériels périphériques dans les études historiques de grande ampleur. Depuis l'étude UKPDS, l'impact de la réduction de l'hémoglobine glyquée sur les complications microvasculaires est bien connu (115). Le suivi à 10 ans de l'étude UKPDS a montré l'émergence d'un bénéfice sur l'infarctus du myocarde chez les sujets initialement dans le bras contrôle intensif (réduction du risque de 15%,  $p=0,01$ ). Malheureusement, il n'a pas été retrouvé d'impact relatif à la mémoire glycémique dans l'AMI (RR=0,63, 0,32-1,27,  $p=0,19$ ) (113). L'essai ADVANCE, portant sur une population de sujets DT2 à haut risque cardiovasculaire, n'a pas mis en évidence de bénéfice à une stratégie de contrôle glycémique intensif sur les événements artériels périphériques (112). En outre, le défaut de traitement des patients porteurs d'AMI pourrait être en lien avec une présentation plus atypique de la maladie car intriquée avec la neuropathie périphérique (223). Le choix le plus approprié de la thérapeutique hypoglycémisante souffre aussi de ce manque d'études dédiées, les recommandations actuelles sur l'AMI ne différant pas de celles émises en général sur la maladie cardiovasculaire (224). Bien que les essais de sécurité cardio-vasculaire aient inclus l'antécédent d'AMI dans les critères d'antécédents cardio-vasculaires, seul l'essai SUSTAIN-6 (sémaglutide 0,5 et 1 mg, chez le patient DT2) a dédié un objectif secondaire à l'AMI (134). Il est possible que le faible niveau de preuve concernant les thérapeutiques anti-ischémiques dans cette pathologie, ait pu inciter à l'ajout de rivaroxaban dans cette population, à la lumière des résultats positifs de l'essai COMPASS (187,188).

L'analyse des événements au cours du suivi a montré une incidence augmentée des événements vasculaires (au dépend des MALE) chez les sujets porteurs de maladie artérielle périphérique comparativement aux sujets polyvasculaires. Ce résultat, qui peut paraître surprenant, doit être affiné selon la sévérité de la maladie artérielle. En effet, Kaplovitch et al. ont montré dans une sous-analyse de COMPASS, que les sujets de classe 3 et 4 selon Leriche et Fontaine avaient un risque plus important d'événements vasculaires (225). Ce paramètre est actuellement en cours d'étude. Chez le sujet polyvasculaire, la mortalité était plus élevée, soulignant encore une fois la nécessité de rechercher la maladie artérielle périphérique associée à la maladie coronaire afin d'optimiser la prise en charge. Bien qu'il ne soit pas possible d'effectuer des comparaisons directes entre les études COMPASS et XATOA,

l'incidence des MACE à 24 mois semblait superposable entre l'essai randomisé et l'étude de vie réelle. Concernant la tolérance, sur la population totale (patients diabétiques ou non), l'incidence des hémorragies majeures dans XATOA était plus faible que dans COMPASS (226). Il est probable que les cliniciens aient privilégié l'initiation du traitement combiné chez les patients dont le risque hémorragique semblait plus faible. Cet aspect reste à vérifier sur la population des diabétiques exclusivement. L'incidence des critères composites « MACE+MALE » et « MACE+saignement ayant entraîné le décès ou saignement symptomatique dans un organe critique » est en cours de calcul.

Malgré ses qualités, cette étude présente quelques faiblesses. La faible durée de suivi est un facteur limitant, bien que la comparaison des courbes de survie à 24 mois entre COMPASS et XATOA suivent une trajectoire similaire. L'essai COMPASS avait montré que les événements hémorragiques survenaient principalement la première année après l'initiation du traitement (187). La durée de suivi de XATOA est donc suffisante pour englober ces événements. L'inclusion des patients diabétiques de type 1 répond à la volonté de poursuivre la méthodologie de l'essai COMPASS, qui avait inclus à la fois des sujets avec diabète de type 1 et type 2. Les sujets diabétiques de type 1 ont effectivement un profil de comorbidités et de thérapeutiques différentes. Leur nombre très faible a un impact relativement faible sur les résultats.

Au total, le traitement combiné rivaroxaban+AA constitue une piste thérapeutique intéressante et vient compléter les pistes physiopathologiques proposées par Narula et al (développées partie I.1.1), en passant du concept de maladie périphérique athéro-thrombotique seule à une maladie athéro-thrombo-embolique (13).



## Conclusion et perspectives

---

Evaluer le risque cardio-vasculaire chez tous nos patients vivant avec un diabète de type 2 fait partie intégrante de la pratique clinique quotidienne. Une approche multimodale de son évaluation apparait pertinente car se limiter à une évaluation du risque coronarien est une vision réductrice de l'estimation globale du risque vasculaire. Les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2023 ont insisté sur l'évaluation du risque artériel périphérique et ses spécificités chez le sujet diabétique (227). Notre groupe a montré que la présence de plaques d'athérosclérose, sur les 4 principaux lits artériels, quantifiée par le score ABS (Atherosclerosis Burden Score) améliore la prédiction du risque par le NDR (Swedish National Diabetes Register) score (228).

Ce travail apporte autant d'éléments de réponses qu'il ne soulève de nouvelles questions.

### 1. Pourquoi évaluer le risque artériel périphérique chez le patient DT2 ?

- Le sujet vivant avec un diabète de type 2 est plus volontiers porteur de maladie poly-artérielle, celle-ci étant elle-même associée à une fréquence accrue de MACE et de MALE. Rechercher l'AMI permet donc d'affiner le profil de risque cardio-vasculaire.
- L'AMI chez le sujet diabétique a plus souvent une présentation atypique en raison de son intrication avec la neuropathie périphérique. Le dépistage, même chez le sujet asymptomatique, prend donc toute sa signification.
- L'existence d'une artériopathie des membres inférieurs peut amener à moduler les options thérapeutiques à proposer au patient. Il s'agit aussi bien d'avoir un point de vigilance vis-à-vis des classes potentiellement délétères, comme les diurétiques, dans les populations les plus à risque, que de proposer une optimisation thérapeutique avec des molécules protectrices. Si la place de l'anti-agrégation est consensuelle, celle du traitement antidiabétique n'est pas encore tout à fait tranchée, comme le soulignent les dernières recommandations de l'ESC. Les études en cours analogues du GLP-1 vs inhibiteurs du SGLT2 nous apporteront un éclairage dans le futur.

### 2. Comment évaluer le risque artériel périphérique ?

- Nous avons vu les écueils liés à l'utilisation de l'IPS et les bénéfices à dépister la MAC dans la modulation du risque cardio-vasculaire. Notre étude sur la MAC a souligné des éléments intéressants pour la pratique avec une modulation du risque cardio-vasculaire chez les patients à IPS normal et MAC+. Une étude prospective est désormais nécessaire pour confirmer le bénéfice apporté par le dépistage de la MAC dans la prédiction du risque cardio-vasculaire chez le patient DT2 en prévention

primaire. Il convient aussi de mieux cibler la population candidate à un dépistage ; un des outils pourrait être l'utilisation du SCORE-2 Diabète.

### **3. Comment optimiser le traitement ?**

- Les données de l'essai COMPASS et du registre XATOA ont montré un bénéfice substantiel de l'association rivaroxaban+AA chez les patients porteurs d'AMI autant sur les événements coronaires qu'artériels périphériques avec une augmentation modérée des épisodes de saignements. Il s'agit d'une avancée thérapeutique intéressante pour l'optimisation thérapeutique dans cette population, pour laquelle le niveau de preuve des molécules est plus faible que pour la maladie coronaire.

### **4. Que proposer sur le plan thérapeutique en présence de MAC ?**

- La question des thérapeutiques cardio-protectrices (analogues du GLP-1, anti-agrégation plaquettaire, statines) ou réduisant la charge calcique (par exemple metformine) chez le sujet porteur de MAC mérite aussi d'être creusée. Dans cette population particulière, l'ajout de ces traitements permettrait-il de diminuer la survenue des événements cardio-vasculaires majeurs ? Le dépistage de la MAC sans bénéfice thérapeutique tangible perdrait son intérêt. Il s'agit donc d'une question capitale pour orienter la décision de l'intégration de la recherche de MAC dans l'évaluation cardio-vasculaire du patient diabétique.

## Références bibliographiques

---

1. Lafontan M, Girard J. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes Metab.* sept 2008;34(4 Pt 1):317-27.
2. Girard J, Lafontan M. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes Metab.* nov 2008;34(5):439-45.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2019;157:107843.
4. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Women and Men With and Without Diabetes Mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 7 avr 2009;119(13):1728-35.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 16 août 2018;379(7):633-44.
6. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L, et al. Trends in Death Rates Among U.S. Adults With and Without Diabetes Between 1997 and 2006: Findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care.* 11 mai 2012;35(6):1252-7.
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 13 avr 2017;376(15):1407-18.
8. Adou C, Magne J, Gazere N, Aouida M, Chastaingt L, Aboyans V. Global Epidemiology of Lower Extremity Artery Disease in the 21st Century (2000-2021): a Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 11 déc 2023;zwad381.
9. Bridgwood BM, Nickinson AT, Houghton JS, Pepper CJ, Sayers RD. Knowledge of peripheral artery disease: What do the public, healthcare practitioners, and trainees know? *Vasc Med Lond Engl.* juin 2020;25(3):263-73.
10. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 24 avr 2015;116(9):1509-26.
11. Mönckeberg JG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* janv 1903;171(1):141-67.
12. O'Neill WC, Han KH, Schneider TM, Hennigar RA. Prevalence of Nonatheromatous Lesions in Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* févr 2015;35(2):439-47.
13. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, Bhatt DL, Johnson KW, Nadkarni G, et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 30 oct 2018;72(18):2152-63.
14. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 28 mai 1987;316(22):1371-5.
15. Fok PW, Lanzer P. Media sclerosis drives and localizes atherosclerosis in peripheral arteries. *PloS One.* 2018;13(10):e0205599.
16. Guzman RJ, Bian A, Shintani A, Stein CM. Association of foot ulcer with tibial artery calcification is independent of peripheral occlusive disease in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2013;99(3):281-6.
17. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular

- calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J.* 14 juin 2014;35(23):1515-25.
18. Kim TI, Guzman RJ. Medial artery calcification in peripheral artery disease. *Front Cardiovasc Med.* 26 janv 2023;10:1093355.
  19. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial Arterial Calcification. *J Am Coll Cardiol.* sept 2021;78(11):1145-65.
  20. Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, Laudier D, Fallon JT, Virmani R, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1 sept 2012;303(5):H619-28.
  21. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* févr 2017;37(2):191-204.
  22. Villa-Bellocosta R, Egido J. Phosphate, pyrophosphate, and vascular calcification: a question of balance. *Eur Heart J.* 14 juin 2017;38(23):1801-4.
  23. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia.* janv 1988;31(1):16-23.
  24. Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, Uusitupa MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* nov 1994;17(11):1252-6.
  25. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 1996;16(8):978-83.
  26. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 nov 2008;3(6):1599-605.
  27. Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted Mechanisms of Vascular Calcification in Aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2019;39(7):1307-16.
  28. Ho CY, Shanahan CM. Medial Arterial Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* août 2016;36(8):1475-82.
  29. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2004;15(11):2857-67.
  30. St. Hilaire C. Medial Arterial Calcification: A Significant and Independent Contributor of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2022;42(3):253-60.
  31. Goebel FD, Füessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia.* mai 1983;24(5):347-50.
  32. Armaly MF. Degeneration of ciliary muscle and iris sphincter following resection of the ciliary ganglion. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1968;66:475-502.
  33. Bevan RD, Tsuru H. Long-term denervation of vascular smooth muscle causes not only functional but structural change. *Blood Vessels.* 1979;16(2):109-12.
  34. St Hilaire C, Ziegler SG, Markello TC, Brusco A, Groden C, Gill F, et al. NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med.* 3 févr 2011;364(5):432-42.
  35. Jin H, St Hilaire C, Huang Y, Yang D, Dmitrieva NI, Negro A, et al. Increased activity of TNAP compensates for reduced adenosine production and promotes ectopic calcification in the genetic disease ACDC. *Sci Signal.* 13 déc 2016;9(458):ra121.
  36. Moorhead WJ, Chu CC, Cuevas RA, Callahan J, Wong R, Regan C, et al. Dysregulation of FOXO1 (Forkhead Box O1 Protein) Drives Calcification in Arterial Calcification due to Deficiency of CD73 and Is Present in Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2020;40(7):1680-94.
  37. Sanchis P, Ho CY, Liu Y, Beltran LE, Ahmad S, Jacob AP, et al. Arterial "inflammaging"

- drives vascular calcification in children on dialysis. *Kidney Int.* 1 avr 2019;95(4):958-72.
38. Krishnan P, Moreno PR, Turnbull IC, Purushothaman M, Zafar U, Tarricone A, et al. Incremental effects of diabetes mellitus and chronic kidney disease in medial arterial calcification: Synergistic pathways for peripheral artery disease progression. *Vasc Med Lond Engl.* oct 2019;24(5):383-94.
  39. Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients.* 23 févr 2020;12(2):E583.
  40. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, Chatrou MLL, Herfs M, Winkens MHM, et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One.* 2012;7(8):e43229.
  41. Peeters FECM, Dudink EAMP, Kimenai DM, Weijts B, Altintas S, Heckman LIB, et al. Vitamin K Antagonists, Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, and Vascular Calcification in Patients with Atrial Fibrillation. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* oct 2018;2(4):e391-8.
  42. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc.* 5(1):e002665.
  43. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased Vascular Calcification in Patients Receiving Warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janv 2015;35(1):237-42.
  44. Ferraresi R, Ucci A, Pizzuto A, Losurdo F, Caminiti M, Minnella D, et al. A Novel Scoring System for Small Artery Disease and Medial Arterial Calcification Is Strongly Associated With Major Adverse Limb Events in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* avr 2021;28(2):194-207.
  45. Vos A, Vink A, Kockelkoren R, Takx RAP, Celeng C, Mali WPTM, et al. Radiography and Computed Tomography Detection of Intimal and Medial Calcifications in Leg Arteries in Comparison to Histology. *J Pers Med.* 29 avr 2022;12(5):711.
  46. Liu KH, Chu WCW, Kong APS, Choi Ko GT, Ma RCW, Chan JWS, et al. US assessment of medial arterial calcification: a sensitive marker of diabetes-related microvascular and macrovascular complications. *Radiology.* oct 2012;265(1):294-302.
  47. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* mars 2021;47(2):101185.
  48. Konijn LCD, Overhagen H van, Takx RAP, Jong PA de, Veger HTC, Mali WPTM. CT calcification patterns of peripheral arteries in patients without known peripheral arterial disease. *Eur J Radiol [Internet].* 1 juill 2020 [cité 31 mai 2023];128.
  49. Guzman RJ, Brinkley DM, Schumacher PM, Donahue RMJ, Beavers H, Qin X. Tibial Artery Calcification as a Marker of Amputation Risk in Patients With Peripheral Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol.* mai 2008;51(20):1967-74.
  50. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 11 déc 2012;126(24):2890-909.
  51. Mohler ER, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criqui MH, et al. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med Lond Engl.* nov 2004;9(4):253-60.
  52. Hoek AG, Zwakenberg SR, Elders PJM, de Jong PA, Spiering W, Bartstra JW, et al. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis.* avr 2021;323:13-9.
  53. Lilly SM, Jacobs DR, Kronmal R, Bluemke DA, Criqui M, Lima J, et al. Arterial compliance across the spectrum of ankle-brachial index: The multiethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.*

1 avr 2014;233(2):691-6.

54. Tabara Y, Igase M, Setoh K, Kawaguchi T, Okada Y, Ohara M, et al. Clinical significance of an elevated ankle-brachial index differs depending on the amount of appendicular muscle mass: the J-SHIP and Nagahama studies. *Hypertens Res.* mai 2018;41(5):354-62.
55. Cocciolone AJ, Hawes JZ, Staiculescu MC, Johnson EO, Murshed M, Wagenseil JE. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* août 2018;315(2):H189-205.
56. Clairotte, Retout, Potier, Roussel, Escoubet. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in nondiabetic and diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. juill 2009 [cité 24 nov 2023];32(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366974/>
57. Premalatha, Ravikumar, Sanjay S, Deepa, Mohan. Comparison of colour duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. *J Assoc Physicians India* [Internet]. oct 2002 [cité 24 nov 2023];50. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568206/>
58. Alnaeb M, Crabtree V, Boutin A, Mikhailidis D, Seifalian S, Hamilton G. Prospective assessment of lower-extremity peripheral arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. *Angiology* [Internet]. nov 2007 [cité 24 nov 2023];58(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024941/>
59. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391-8.
60. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 1 mars 2018;39(9):763-816.
61. 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.* 10 juill 2018;320(2):184.
62. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 3 mars 2010;303(9):841-8.
63. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 16 oct 2008;337(oct16 2):a1840-a1840.
64. Collins TC, Johnson SL, Soucek J. Unsupervised walking therapy and atherosclerotic risk-factor management for patients with peripheral arterial disease: A pilot trial. *Ann Behav Med.* sept 2007;33(3):318-24.
65. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y, Wilkinson E. Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2002;48(4):269-75.
66. 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.* févr 2007;45(2):319-27.
67. Baxter GM, Polak JF. Lower limb colour flow imaging: a comparison with ankle: brachial

- measurements and angiography. *Clin Radiol.* févr 1993;47(2):91-5.
68. Carter SA. Indirect systolic pressures and pulse waves in arterial occlusive diseases of the lower extremities. *Circulation.* avr 1968;37(4):624-37.
69. Zheng ZJ, Rosamond WD, Chambless LE, Nieto FJ, Barnes RW, Hutchinson RG, et al. Lower extremity arterial disease assessed by ankle-brachial index in a middle-aged population of African Americans and whites: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Prev Med.* déc 2005;29(5 Suppl 1):42-9.
70. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population. *Int J Epidemiol.* 1991;20(2):384-92.
71. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 10 août 2004;110(6):738-43.
72. 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.* 19 sept 2006;48(6):1190-7.
73. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* mai 1997;131(1):115-25.
74. 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.* sept 1993;88(3):837-45.
75. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 19 sept 2001;286(11):1317-24.
76. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol.* 1 avr 2008;51(13):1292-8.
77. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 9 juill 2008;300(2):197-208.
78. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* févr 2007;190(2):459-64.
79. Potier L, Roussel R, Labreuche J, Marre M, Cacoub P, Röther J, et al. Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk. *Eur J Prev Cardiol.* mai 2015;22(5):615-21.
80. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg.* nov 2008;48(5):1197-203.
81. AbuRahma AF, Adams E, AbuRahma J, Mata LA, Dean LS, Caron C, et al. Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Vasc Surg.* mars 2020;71(3):937-45.
82. Potier L, Halbron M, Bouilloud F, Dadon M, Le Doeuff J, Ha Van G, et al. Ankle-to-Brachial Ratio Index Underestimates the Prevalence of Peripheral Occlusive Disease in Diabetic Patients at High Risk for Arterial Disease. *Diabetes Care.* 1 avr 2009;32(4):e44.
83. Emanuele MA, Buchanan BJ, Abaira C. Elevated leg systolic pressures and arterial

- calcification in diabetic occlusive vascular disease. *Diabetes Care*. 1981;4(2):289-92.
84. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 oct 2023;44(39):4043-140.
  85. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. sept 2015;38(9):1777-803.
  86. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 janv 2008;371(9607):117-25.
  87. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
  88. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 mai 2017;376(18):1713-22.
  89. Lorenzatti AJ, Eliaschewitz FG, Chen Y, Lu J, Baass A, Monsalvo ML, et al. Randomised study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Primary results of the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. juin 2019;21(6):1455-63.
  90. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattur S, et al. Association of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Contemporary Lipid-Lowering Therapies and Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2 avr 2019;8(7):e011581.
  91. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet Lond Engl*. 16 août 2014;384(9943):626-35.
  92. A K. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
  93. The AIM-HIGH investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 15 déc 2011;365(24):2255-67.
  94. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 déc 2020;324(22):2268-80.
  95. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 29 avr 2010;362(17):1563-74.
  96. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 5 nov 2022;NEJMoa2210645.
  97. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 janv 2019;380(1):11-22.
  98. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1 juill 1997;96(1):44-9.
  99. Emanuelsson F, Benn M. LDL-Cholesterol versus Glucose in Microvascular and



Macrovascular Disease. *Clin Chem*. 8 janv 2021;67(1):167-82.

100. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 3 avr 2018;137(14):1435-46.
101. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. avr 2007;45(4):645-54; discussion 653-654.
102. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 23 janv 2018;137(4):338-50.
103. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juill 2011;34(7):1481-6.
104. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A, for the CAPPP study group. Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Diabetic Patients on First-Line Therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/ $\beta$ -Blocker-Based Treatment Regimen: A subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 1 déc 2001;24(12):2091-6.
105. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl*. 23 mars 2002;359(9311):995-1003.
106. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 8 sept 2007;370(9590):829-40.
107. Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. mai 2019;42(5):669-80.
108. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2219-29.
109. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 déc 2021;385(24):2252-63.
110. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 20 janv 2000;342(3):145-53.
111. Armstrong EJ, Chen DC, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia. *Vasc Med Lond Engl*. juin 2015;20(3):237-44.
112. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
113. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 oct 2008;359(15):1577-89.

114. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémisants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
115. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
116. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 1 sept 2017;60(9):1620-9.
117. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab*. févr 2021;23(2):382-90.
118. Tsapas A, Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Bekiari E. GLP-1 receptor agonists for cardiovascular outcomes with and without metformin. A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Res Clin Pract*. juill 2021;177:108921.
119. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 sept 2019;322(12):1155-66.
120. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 1 août 2011;32(15):1900-8.
121. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 3 oct 2013;369(14):1317-26.
122. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 oct 2013;369(14):1327-35.
123. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):232-42.
124. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 janv 2019;321(1):69-79.
125. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 28 oct 2014;130(18):1579-88.
126. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 23 mai 2015;385(9982):2067-76.
127. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 1 mai 2016;1(2):126-35.
128. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 26 juill 2012;367(4):319-28.
129. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and

- Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 août 2017;377(8):723-32.
130. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 3 déc 2015;373(23):2247-57.
131. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 sept 2017;377(13):1228-39.
132. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 29 août 2019;381(9):841-51.
133. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 28 juill 2016;375(4):311-22.
134. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1834-44.
135. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 27 oct 2018;392(10157):1519-29.
136. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 13 juill 2019;394(10193):121-30.
137. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2 sept 2021;385(10):896-907.
138. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2021;9(10):653-62.
139. Baviera M, Genovese S, Lepore V, Colacioppo P, Robusto F, Tettamanti M, et al. Lower risk of death and cardiovascular events in patients with diabetes initiating glucagon-like peptide-1 receptor agonists or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A real-world study in two Italian cohorts. *Diabetes Obes Metab.* juill 2021;23(7):1484-95.
140. The EMPA-KIDNEY Collaborative group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 12 janv 2023;388(2):117-27.
141. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1436-46.
142. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 juin 2019;380(24):2295-306.
143. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 14 oct 2021;385(16):1451-61.
144. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1413-24.
145. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
146. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, Boer RA de, et al. Efficacy

and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 déc 2022;10(12):869-81.

147. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):644-57.

148. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 1 févr 2021;6(2):148-58.

149. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 8 oct 2020;383(15):1425-35.

150. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 28 sept 2022;45(11):2753-86.

151. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 7 janv 2020;41(2):255-323.

152. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):620-8.

153. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 13 nov 2017;41(1):e4-5.

154. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2020;16(10):556-77.

155. Scheen AJ. Lower limb amputations: protection with GLP-1 receptor agonists rather than increased risk with SGLT2 inhibitors? *Diabetes Metab.* mars 2022;48(2):101325.

156. Scheen AJ. Lower-limb amputations in patients treated with SGLT2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Epidemiol Manag.* 1 avr 2022;6:100054.

157. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 14 nov 2018;363:k4365.

158. Du Y, Bai L, Fan B, Ding H, Ding H, Hou L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists on diabetic foot-related extremity amputation in patients with T2DM: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* févr 2022;16(1):156-61.

159. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, et al. SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 28 avr 2021;20(1):91.

160. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, Moulin P, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia.* 1 déc 2022;65(12):2000-10.

161. Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors: real-world study. *Eur Heart J.* 7 mai 2021;42(18):1728-38.

162. Tilkian SM, Daugherty FK, Rood RP. Diuretics and Nonocclusive Infarcts. *JAMA.* 6 janv 1975;231(1):25.

163. O'Rourke DA, Hede JE. Reversible leg ischaemia due to diuretics. *Br Med J.* 29 avr 1978;1(6120):1114.

164. Hirose S, Nakajima S, Iwahashi Y, Seo A, Takahashi T, Tamori Y. Impact of the 8-week Administration of Tofogliflozin for Glycemic Control and Body Composition in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med.* 2016;55(22):3239-45.
165. Hansen ES, Wethelund JO, Skajaa K. Hemoglobin and hematocrit as risk factors in below-the-knee amputation for incipient gangrene. *Arch Orthop Trauma Surg Arch Orthopadische Unf-Chir.* 1988;107(2):92-5.
166. Potier L, Roussel R, Marre M, Bjornstad P, Cherney DZ, El Boustany R, et al. Plasma Copeptin and Risk of Lower-Extremity Amputation in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2019;42(12):2290-7.
167. Kim D, Cho DJ, Cho YI. Reduced amputation rate with isovolemic hemodilution in critical limb ischemia patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;67(2):197-208.
168. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 18 oct 2018;379(16):1529-39.
169. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* avr 2018;3(4):231-41.
170. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2 sept 2010;363(10):930-42.
171. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 27 mai 2021;384(21):1981-90.
172. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med.* 5 janv 2017;376(1):32-40.
173. Subherwal S, Patel MR, Chiswell K, Tidemann-Miller BA, Jones WS, Conte MS, et al. Clinical Trials in Peripheral Vascular Disease. *Circulation.* 11 nov 2014;130(20):1812-9.
174. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 2009;373(9678):1849-60.
175. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 20 avr 2006;354(16):1706-17.
176. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, Capell WH, Fletcher JP, Fowkes FGR, et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation.* 20 juin 2017;135(25):2534-55.
177. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 13 mai 2009;301(18):1909-19.
178. Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA, Olin J, Bounameaux H, Dellborg M, et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2{degrees}P-TIMI 50. *Circulation.* 9 avr 2013;127(14):1522-9, 1529e1-6.
179. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet.* 16 nov 1996;348(9038):1329-39.
180. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, Bosch J, Connolly SJ, Anand SS, et al. Mortality Benefit of Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 6 juill 2021;78(1):14-23.
181. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban

- in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med*. 21 mai 2020;382(21):1994-2004.
182. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 22 sept 2010;304(12):1350-7.
183. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2007;357(3):217-27.
184. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. août 2017;33(8):1027-35.
185. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 5 oct 2017;377(14):1319-30.
186. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. août 2019;157(2):403-412.e5.
187. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 9 juin 2020;141(23):1841-54.
188. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 20 janv 2018;391(10117):219-29.
189. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2 juill 2019;73(25):3271-80.
190. Fox KAA, Anand SS, Aboyans V, Cowie MR, Debus ES, Zeymer U, et al. Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis (XATO): Rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic events in coronary artery disease, peripheral artery disease, or both. *Am Heart J*. avr 2020;222:166-73.
191. Salle L, Magne J, Kenne Malaha A, Chastaingt L, Galinat S, Drutel A, et al. Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2diabetes. *Vasc Med Lond Engl*. 23 août 2023;1358863X231190433.
192. Gary T, Belaj K, Hafner F, Eller P, Rief P, Hackl G, et al. Graz Critical Limb Ischemia Score: A Risk Score for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Medicine (Baltimore)*. juill 2015;94(27):e1054.
193. Erkens JA, Klungel OH, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HGM. Antihypertensive drug therapy and the risk of lower extremity amputations in pharmacologically treated type 2 diabetes patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mars 2004;13(3):139-46.
194. 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. *Lancet Lond Engl*. 19 oct 2013;382(9901):1329-40.
195. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 23 oct 2000;160(19):2934-8.
196. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2 sept 2016;15(1):129.

197. 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.* 21 sept 2004;141(6):421-31.
198. Lapébie FX, Bongard V, Lacroix P, Aboyans V, Constans J, Boulon C, et al. Mortality, Cardiovascular and Limb Events in Patients With Symptomatic Lower Extremity Artery Disease and Diabetes. *Angiology.* juill 2022;73(6):528-38.
199. Govsyeyev N, Nehler MR, Wang CCL, Kavanagh S, Hiatt WR, Long C, et al. Etiology and outcomes of amputation in patients with peripheral artery disease in the EUCLID trial. *J Vasc Surg.* 1 févr 2022;75(2):660-670.e3.
200. Kröger K. [Epidemiology of peripheral arterial disease in Germany. What is evident, what remains unclear?]. *Hamostaseologie.* août 2006;26(3):193-6.
201. Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, Uusitupa MI. Medial Artery Calcification Predicts Cardiovascular Mortality in Patients With. *DIABETES CARE.* 1994;17(11):5.
202. Hendriks EJE, Beulens JWJ, Mali WPTHM, Beijerinck D, van der Graaf Y, de Jong PA, et al. Breast Arterial Calcifications and Their Association With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes: The Prospect-EPIC Cohort. *J Am Coll Cardiol.* 3 mars 2015;65(8):859-60.
203. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J Clin Res Ed.* 27 mars 1982;284(6320):928-30.
204. Moon JS, Clark VM, Beabout JW, Swee RG, Dyck PJ. A controlled study of medial arterial calcification of legs: implications for diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol.* oct 2011;68(10):1290-4.
205. Tian J, Tang G, Xu X, Yan L, Liang M, Zhang W, et al. Different Ultrasound Scoring Methods for Assessing Medial Arterial Calcification: Association with Diabetic Complications. *Ultrasound Med Biol.* juin 2020;46(6):1365-72.
206. Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aorta. *Blood Vessels.* 1979;16(5):225-38.
207. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia.* juill 1993;36(7):615-21.
208. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 1997;29(4):999-1006.
209. Hedayati SS. A Novel Treatment for Vascular Calcification in Patients With Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Are We There Yet? *Circulation.* 3 mars 2020;141(9):740-2.
210. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 5 févr 2016;11(2):232-44.
211. Cao X, Li H, Tao H, Wu N, Yu L, Zhang D, et al. Metformin inhibits vascular calcification in female rat aortic smooth muscle cells via the AMPK-eNOS-NO pathway. *Endocrinology.* oct 2013;154(10):3680-9.
212. Zhang X, Xiao J, Li R, Qin X, Wang F, Mao Y, et al. Metformin alleviates vascular calcification induced by vitamin D3 plus nicotine in rats via the AMPK pathway. *Vascul Pharmacol.* juin 2016;81:83-90.
213. Cai Z, Ding Y, Zhang M, Lu Q, Wu S, Zhu H, et al. Ablation of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase  $\alpha 1$  in Vascular Smooth Muscle Cells Promotes Diet-Induced Atherosclerotic Calcification In Vivo. *Circ Res.* 22 juill 2016;119(3):422-33.
214. Mary A, Hartemann A, Liabeuf S, Aubert CE, Kemel S, Salem JE, et al. Association between metformin use and below-the-knee arterial calcification score in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol.* 15 févr 2017;16(1):24.

215. Ba K, Sow MA, Magne J, Salle L, Lacroix P, Chastaingt L, et al. Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 28 avr 2023;S1875-2136(23)00080-3.
216. Potier L, Roussel R, Velho G, Saulnier PJ, Bumbu A, Matar O, et al. Lower limb events in individuals with type 2 diabetes: evidence for an increased risk associated with diuretic use. *Diabetologia.* juin 2019;62(6):939-47.
217. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* oct 2016;39(10):1796-803.
218. Lapray M, Petit JM, Fourmont C, Rouland A, Vergès B, Bouillet B. Healing of diabetic foot ulcers is independently associated with the use of angiotensin receptor blockers but not with those of diuretics and angiotensin conversion enzyme inhibitors. *Diabetes Metab.* 1 juill 2022;48(4):101336.
219. Li CI, Lin CC, Cheng HM, Liu CS, Lin CH, Lin WY, et al. Derivation and validation of a clinical prediction model for assessing the risk of lower extremity amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2020;165:108231.
220. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet Lond Engl.* 29 juill 2000;356(9227):366-72.
221. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 18 déc 2002;288(23):2981-97.
222. Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, et al. Characteristics and Long-Term Follow-Up of Participants with Peripheral Arterial Disease During ALLHAT. *J Gen Intern Med.* 1 nov 2014;29(11):1475-83.
223. Buso G, Aboyans V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* déc 2019;26(2\_suppl):114-24.
224. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 12 déc 2022;41(1):4-31.
225. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Verhamme P, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1 janv 2021;6(1):21-9.
226. Fox KAA, Aboyans V, Debus ES, Zeymer U, Cowie MR, Patel M, et al. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 2 déc 2022;8(8):825-36.
227. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/39/4043/7238227?login=false>
228. Kenne Malaha A, Magne J, Jarlan L, Mansour K, Ait-Ouatet M, Galinat S, et al. Vascular ultrasound for cardiovascular risk stratification in asymptomatic patients with type-2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* août 2021;15(4):726-32.



**Annexes**

---

# Annexe 1. Article N°1 – Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes



Original Research Article

VASCULAR  
MEDICINE

## Ultrasound-detected tibial artery calcification as a marker of cardiovascular and lower-limb risk in asymptomatic patients with type-2 diabetes

Vascular Medicine  
1–9  
© The Author(s) 2023  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1358863X231190433  
journals.sagepub.com/home/vmj

Laurence Salle<sup>1,2</sup> , Julien Magne<sup>2,3</sup>, Angeladine Kenne Malaha<sup>2</sup>,  
Lucie Chastaingt<sup>2,4</sup>, Sophie Galinat<sup>1</sup>, Anne Drutel<sup>1</sup>, Philippe Lacroix<sup>2,4</sup>,  
Marie-Pierre Teissier-Clément<sup>1,2</sup> and Victor Aboynans<sup>2,3</sup>

### Abstract

**Background:** Medial arterial calcification (MAC) is a vascular disease distinct from atherosclerosis. Recently, several studies have demonstrated that MAC is an important marker of cardiovascular events. We aim to assess the presence of MAC during ultrasound screening of lower-limb vasculature and its association with both cardiovascular (CV) and lower-limb events in patients with type-2 diabetes. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted on 1119 patients with type-2 diabetes free from CV disease. A CV work-up, including vascular ultrasound, was performed for each patient. The presence of MAC was assessed on posterior tibial arteries and ankle-brachial index (ABI) was measured. Major acute CV events (MACEs) and lower-limb events (MALEs) were recorded as a composite endpoint for a 5-year period. **Results:** We identified MAC among 212 (18.9%) patients. The independent determinants of MAC were age and diabetic retinopathy. Over a period of 5 years, 125 MACEs and 22 MALEs occurred. MAC was significantly associated with the composite outcome MACE + MALE (HR = 1.94; 95% CI: 1.23, 3.08,  $p = 0.005$ ) or with MACE (HR = 1.85; 95% CI: 1.16, 2.95,  $p = 0.010$ ). Adjusted for ABI and diabetic foot wound, MAC remained a determinant of MALE (HR = 5.49; 95% CI: 2.19, 13.76,  $p < 0.001$ ). Considering each ABI group, MAC was associated with both MACE and MALE in the normal ABI group. **Conclusions:** Ultrasound-detected MAC on tibial arteries seems to be a determinant of both CV and lower-limb events, independent from ABI. MAC helps to refine the CV risk in patients with normal ABI.

### Keywords

ankle-brachial index (ABI), cardiovascular disease, medial artery calcification, type-2 diabetes, ultrasound

### Background

Medial artery calcification (MAC), a vascular disease distinct from atherosclerosis, results in a progressive and complex process of calcium deposition of the medial layer in the arterial wall. It was commonly considered as a nonsignificant finding. However, several studies now demonstrate that MAC is an important marker of cardiovascular events,<sup>1–5</sup> although its pathogenesis differs from atherosclerosis. MAC is more frequent in patients with type-2 diabetes (T2D),<sup>1,2,6</sup> chronic kidney disease (CKD),<sup>7</sup> and with aging.<sup>8</sup> In patients with T2D, cardiovascular risk estimation is essential for the management, and the identification of subclinical atherosclerotic disease is recommended for risk stratification. Nevertheless, the prognostic value of MAC screening is understudied. The ankle-brachial index (ABI) is often used as an easily accessible marker able to detect not only peripheral artery disease (PAD), when ABI is low ( $< 0.90$ ), but also MAC when it is very high ( $> 1.40$ ) due

to stiffened arteries secondary to MAC.<sup>9</sup> ABI is known to be an independent marker of cardiovascular morbidity and mortality.<sup>10–14</sup> Nam et al. showed that diabetes was the most important factor affecting the validity of ABI in the diagnosis of PAD because the arterial stiffening related to MAC

<sup>1</sup>Department of Diabetology and Endocrinology, Dupuytren-2 University Hospital Center, Limoges, France

<sup>2</sup>Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT – Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Dupuytren-2 University Hospital Center, Limoges, France

<sup>4</sup>Department of Vascular Surgery & Medicine, Dupuytren-2 University Hospital Center, Limoges, France

### Corresponding author:

Laurence Salle, Department of Diabetology and Endocrinology, CHU Limoges, 16, rue du Pr Descottes, Limoges Cedex, 87042, France.  
Email: laurence.salle@unilim.fr

can falsely increase ABI values.<sup>15</sup> Some past and recent studies proposed MAC screening using computed tomography (CT) scanning as a risk stratifier.<sup>16,17</sup> However, this requires irradiating imaging techniques whereas ultrasound can also easily detect MAC. Also, the prognostic interest of MAC to assess both the general cardiovascular risk as well as the lower-limb risk needs further investigations.

We hypothesized that MAC detected by ultrasound is an independent marker of cardiovascular and lower-limb events in patients with T2D free from clinical cardiovascular disease.

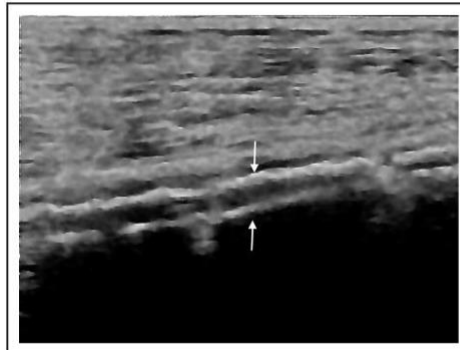
## Methods

### Study design

We performed a retrospective study of asymptomatic T2D patients referred to our center between January 2007 and December 2016 for cardiovascular screening. No ethical committee authorization was required in France during the subject recruitment period. Patients with type-1 diabetes were excluded from the study. We also excluded patients with a prior history of cardiovascular disease and those with cardiovascular symptoms during the first evaluation. Patients with missing data regarding ultrasound assessment of tibial arteries were excluded.

### Data collection

Information on sociodemographic characteristics, risk factors, anthropometrics, and medication were collected using standardized questionnaires. Hypertension was defined as blood pressure  $\geq 140/90$  or use of antihypertensive treatment. Dyslipidemia was defined by a total cholesterol  $> 240$  mg/dL or triglycerides  $> 150$  mg/dL or the use of lipid-lowering therapies. The closest biological tests, within the 6 months prior to the cardiovascular assessment, were collected from the electronic database of the hospital. A standard 12-lead electrocardiogram was performed for each patient. Four-limb blood pressure measurements using a conventional Doppler method were performed to determine the ABI. The thresholds of the ABI group were defined as:  $< 0.90$  (low), between 0.90 and 1.40 (normal), and  $> 1.40$  (high). For each patient, the lowest ABI of the two legs was selected as the patient's ABI, unless one leg had normal ABI while the other had high ABI.<sup>18</sup> In the latter case, the higher ABI was selected to capture all abnormal ABIs. Beyond ABI, femoral and posterior tibial arteries have been assessed by ultrasound to detect plaques in the former and MAC in the latter. Our data on femoral plaques have already been published elsewhere.<sup>19</sup> MAC was diagnosed in the presence of continuous, double, hyper-echogenic lines ('railways') for at least 2 cm along the posterior tibial artery walls (Figure 1). MAC was determined at the point-of-care by clinicians who were not directly involved in the research at that time or the future outcomes of the patients. The operators were certified vascular physicians with a long experience in vascular ultrasound. The subject was defined 'MAC+' in the presence of such an image on at least one leg. All vascular ultrasounds were performed using a Philips iE33 ultrasound machine (Philips, Eindhoven, The



**Figure 1.** Continuous, double, hyper-echogenic lines ('railways'; arrows) on posterior tibial artery walls corresponding to medial artery calcification.

Netherlands), with a 8–12 MHz linear vascular ultrasound probe. Other cardiovascular tests during the assessment included an electrocardiogram (ECG) and carotid ultrasound. After an initial assessment, the cardiovascular specialist decided if any additional cardiovascular work-up or treatment was necessary.

### Follow-up and outcomes

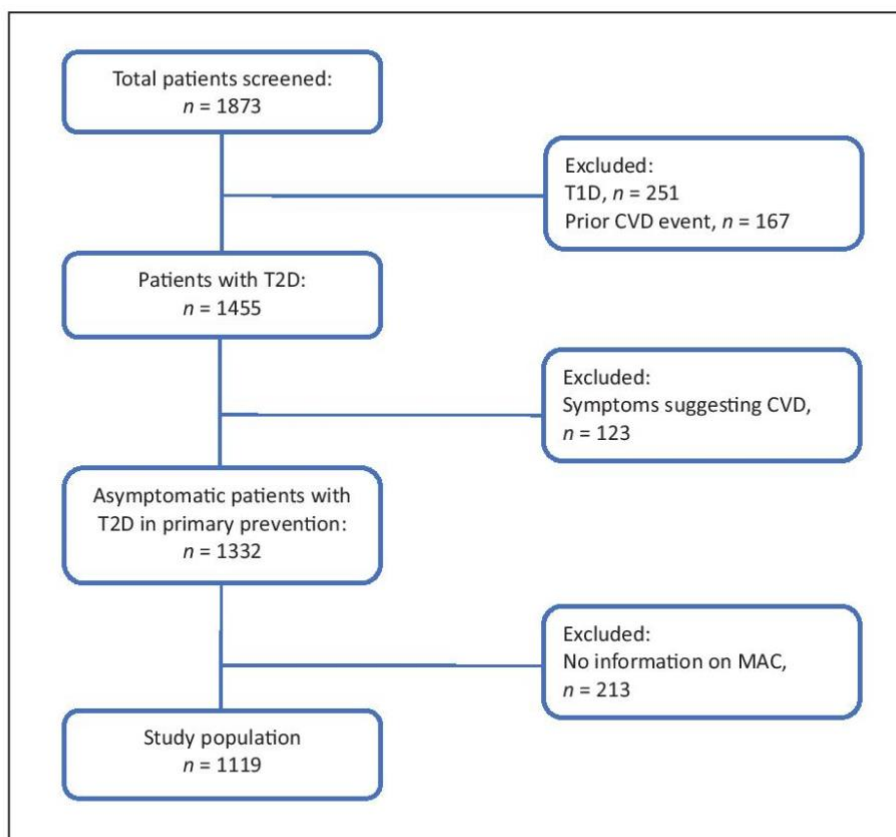
Follow-up data were collected through patients' medical records and general practitioners were contacted when necessary. To avoid confounding factors occurring during long-term follow-up and with potential impact from mortality and cardiovascular events, the present analysis purposely focused on only a 5-year follow-up period. Deaths from noncardiovascular causes, loss to follow-up, and a follow-up duration  $> 5$  years were analyzed as censored data. The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) included cardiovascular death, stroke, acute coronary syndrome, and cardiac revascularization. Acute coronary syndrome was defined as ST-elevation myocardial infarction (STEMI), non-STEMI, and unstable angina. The major adverse lower-limb events (MALE) were first hospitalization for PAD, amputation, or peripheral revascularization.

The primary outcome was a composite endpoint of both cardiovascular events (MACE) and lower-limb events (MALE), as mentioned earlier. Secondary outcomes consisted of the study of MALE and MACE separately.

Diabetic retinopathy was considered to be present from the mild nonproliferative stage and CKD was defined according to KDIGO guidelines.<sup>20</sup> A diabetic foot wound was defined by the presence of a chronic pressure point unstageable wound with callus lasting more than 1 month.

### Statistical analysis

Quantitative continuous variables and categorical variables are reported using means  $\pm$  SD or number and percentage, respectively. Comparison between groups were



**Figure 2.** Patient selection flowchart.

CVD, cardiovascular disease; MAC, medial artery calcification; T1D, type-1 diabetes; T2D, type-2 diabetes.

performed using  $\chi^2$  test, Fisher's exact test, or Student's *t*-test appropriately.

Log binomial regression analysis was used to determine independent factors associated with MAC. The selection of variables was carefully performed to avoid collinearity (e.g., obesity instead of body mass index (BMI), dyslipidemia instead of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol). MAC and ABI are indicators of peripheral arterial conditions and were not included together in the same model because of plausible collinearity. After univariate analysis, a subsequent multivariable model was used. Variables with a univariate *p*-value less than 0.20 were incorporated in the multivariable model. The 5-year event-free survival for MALE and MACE were generated using Kaplan–Meier analysis and compared using the Log-rank test. Independent markers of cardiovascular and peripheral events were assessed using the Cox proportional hazard model. Univariate analysis was performed for each variable. To investigate independent factors associated with the composite factor MACEs + MALEs and MACEs alone, multivariable analysis was used incorporating variables with a univariate *p*-value less than 0.05. Thereafter, we explored the interrelation between ABI and MAC to predict outcomes. Because of a lower number of

MALE events, a full multivariable analysis could not be performed, so a staged multivariable analysis was performed: (1) adjustment for age and sex; (2) adjustment for ABI; and (3) adjustment for CKD and diabetic foot wound. Hazard ratios (HR), CIs, and *p*-values are reported. These models should be interpreted with caution because of the small number of events (*n* = 22).

All statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Statistical significance was considered as *p* < 0.05.

## Results

From January 2007 to December 2016, 1873 patients with T2D had a cardiovascular screening and prevention consultation for the first time. Among them, 1119 (59.7%), in whom the presence or absence of MAC was assessed, were included in our study (Figure 2).

### General characteristics

Baseline characteristics of the population are described in Table 1. MAC was found in 212 patients (18.9%). Briefly,



**Table 1.** Baseline characteristics of the population.

	Whole cohort (n = 1119)	MAC- (n = 907, 81.1%)	MAC+ (n = 212, 18.9%)	p-value
<b>Demographics and clinical data</b>				
Male sex, n (%)	553 (49.4)	433 (47.7)	120 (56.6)	0.022
Age, years	59.4 ± 10.7	58.2 ± 10.7	64.5 ± 9.3	< 0.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32.4 ± 7.1	32.4 ± 7.2	32.3 ± 6.9	0.766
Obesity, n (%)	668 (59.9)	545 (60.2)	123 (58.3)	0.64
Waist circumference, cm	110.6 ± 15.3	110.2 ± 15.3	112.5 ± 15.1	0.058
Atrial fibrillation, n (%)	45 (4.0)	29 (3.2)	16 (7.5)	0.006
ABI, n (%)				
< 0.90	50 (4.5)	37 (4.1)	13 (6.1)	< 0.001
0.90–1.40 (ref.)	968 (86.5)	837 (92.3)	131 (61.8)	
1.40	101 (9.0)	33 (3.6)	68 (32.1)	
Diabetic retinopathy, n (%)	152 (13.6)	107 (11.8)	45 (21.2)	0.001
Chronic kidney disease, n (%)	114 (13.5)	72 (10.7)	42 (24.6)	< 0.001
Diabetic foot wound, n (%)	37 (3.3)	24 (2.6)	13 (6.1)	0.017
<b>Risk factors</b>				
Diabetes duration, years	9.1 ± 8.3	8.6 ± 8.1	11.4 ± 8.8	< 0.001
Current smoker, n (%)	589 (53.1)	477 (53.1)	112 (53.1)	> 0.99
Familial history of CVD, n (%)	272 (24.5)	229 (25.4)	43 (20.4)	0.131
Obstructive sleep apnea, n (%)	241 (21.5)	191 (21.1)	50 (23.6)	0.458
Dyslipidemia, n (%)	740 (67.2)	603 (67.4)	137 (66.2)	0.743
HTN, n (%)	703 (63.0)	552 (61.0)	151 (71.6)	0.004
<b>Laboratory data</b>				
HbA1c (glycated), %	8.0 ± 1.9	7.9 ± 1.9	8.0 ± 1.8	0.344
Total cholesterol, mg/dL	184 ± 45	186 ± 47	177 ± 38	0.028
HDL-cholesterol, mg/dL	46 ± 14	46 ± 15	46 ± 15	0.776
LDL-cholesterol, mg/dL	104 ± 36	105 ± 38	97 ± 29	0.063
Triglycerides, mg/dL	174 ± 110	176 ± 112	166 ± 99	0.269
GFR CKD-Epi, mL/min	89.0 ± 27.7	90.9 ± 26.5	81.6 ± 30.8	< 0.001
<b>Treatments</b>				
Statin, n (%)	623 (56.9)	497 (56.0)	126 (61.2)	0.185
RAAS blocker, n (%)	627 (56.0)	488 (53.8)	139 (65.6)	0.002
Insulin treatment, n (%)	348 (31.9)	264 (29.8)	84 (40.8)	0.003
Metformin treatment, n (%)	829 (75.8)	678 (76.4)	151 (73.3)	0.367
Antiplatelet, n (%)	291 (26.0)	205 (22.6)	86 (40.6)	< 0.001

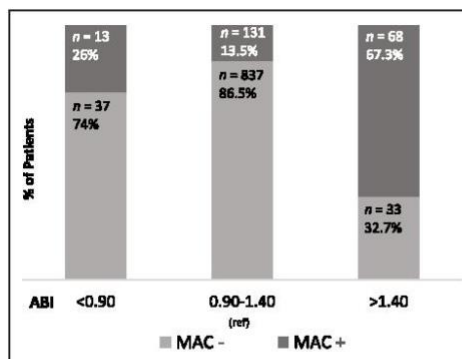
Values are mean ± SD unless otherwise noted.

ABI, ankle-brachial index; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; GFR CKD-Epi, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine equation to estimate glomerular filtration rate; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein; HTN, hypertension; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein; MAC, medial artery calcification; RAAS blocker, renin-angiotensin-aldosterone system blocker.

compared to patients without MAC (MAC-), MAC+ patients were more often men and significantly older with a longer T2D duration. They were more often on an insulin regimen and exhibited more complications of diabetes (diabetic retinopathy, CKD, diabetic foot). Mean glycated hemoglobin (HbA1c) was not statistically different between patients with and without MAC. CKD was significantly more present in patients MAC+.

The mean BMI was in the range of obesity for the whole cohort (32.4 ± 7.1 kg/m<sup>2</sup>), without significant difference between the two groups.

Figure 3 displays the distribution of MAC according to ABI classes. Among patients with high ABI, 67.3% of them had MAC detected by ultrasound. In MAC- patients, there was no significant difference in BMI or weight between those with or without high ABI (respectively, 32.6 ± 5.9



**Figure 3.** Distribution of MAC according to ABI classes. ABI, ankle-brachial index; MAC, medial artery calcification.

**Table 2.** Factors associated with medial artery calcification in log binomial regression.

	Univariate $\beta$ (95% CI)	$p$	Multivariable $\beta$ (95% CI)	$p$
Male sex	0.36 (0.06, 0.66)	0.020	0.23 (-0.18, 0.64)	0.269
Age, years	0.06 (0.05, 0.08)	< 0.001	0.05 (0.03, 0.08)	< 0.001
Obesity	-0.08 (-0.38, 0.22)	0.607		0.080
Waist circumference	0.01 (0.00, 0.02)	0.059	0.01 (-0.001, 0.02)	0.916
Atrial fibrillation	0.91 (0.28, 1.54)	0.005	0.05 (-0.84, 0.93)	0.015
Diabetic retinopathy	0.70 (0.31, 1.09)	< 0.001	0.61 (0.12, 1.10)	0.066
CKD	1.00 (0.57, 1.43)	< 0.001	0.49 (-0.03, 1.01)	0.122
Diabetic foot wound	0.88 (0.19, 1.57)	0.013	0.65 (-0.17, 1.48)	0.413
Diabetes duration, years	0.04 (0.02, 0.05)	< 0.001	0.01 (-0.01, 0.03)	
Current smoker	-0.002 (-0.30, 0.29)	0.992		
Familial history of CVD	-0.29 (-0.66, 0.08)	0.124	-0.46 (-0.93, 0.01)	0.055
Obstructive sleep apnea	0.15 (-0.21, 0.50)	0.421		
Dyslipidemia	-0.05 (-0.37, 0.27)	0.742		
HTN	0.48 (0.15, 0.80)	0.004	0.20 (-0.24, 0.63)	0.378
HbA1c (%)	0.04 (-0.04, 0.13)	0.344		

CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; HbA1c, glycated hemoglobin; HTN, hypertension.

kg/m<sup>2</sup> vs 32.4  $\pm$  7.2 kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.879$ ; 91.0  $\pm$  17.7 kg vs 89.2  $\pm$  20.1 kg,  $p = 0.136$ ).

#### Factors associated with MAC

Uni- and multivariable log binomial regression analyses are presented in Table 2. Age ( $\beta = 0.05$ ; 95% CI: 0.03, 0.08, per year) and diabetic retinopathy ( $\beta = 0.61$ ; 95% CI: 0.12, 1.10) were significantly and independently associated with MAC.

#### Association between MAC and MACEs + MALEs

Over a period of 5 years, a total of 147 events occurred in the cohort (125 MACEs and 22 MALEs), resulting in 128 composite events (only considering the first events for patients experiencing both MACE and MALE).

The composite events MACEs + MALEs occurred significantly ( $p < 0.001$ ) more frequently in MAC+ than MAC- patients over time (Figure 4A). Using a Cox proportional hazard model, MAC was significantly associated with the composite outcome (HR = 1.94; 95% CI: 1.23, 3.08; Table 3).

Considering each ABI group separately, the event-free survival in the normal ABI group was significantly decreased in the presence of MAC ( $p < 0.001$ ; Figure 4B). In low and high ABI groups, the difference between MAC- and MAC+ patients did not reach statistical significance (Figures 4C and 4D).

Regarding MALEs, patients in the MAC+ group depicted significantly lower event-free survival ( $p < 0.001$ ; Figure 5A). Using the Cox proportional hazard model, MAC was associated with MALEs in a first model adjusted for age and sex (HR = 4.86; 95% CI: 1.99, 11.87,  $p = 0.001$ ). In further models, MAC remained associated with MALEs even after adjustment for ABI (HR = 5.49; 95% CI: 2.19, 13.76,  $p < 0.001$ ), and after adjustment for CKD and the presence of diabetic foot

wound (HR = 5.85; 2.12, 16.16,  $p = 0.001$ ) (online supplemental data).

When considering each ABI group separately, the presence of MAC remained a significant ( $p < 0.001$ ) determinant of MALE in patients with normal ABI (age- and sex-adjusted HR = 4.46; 95% CI: 1.47, 13.7).

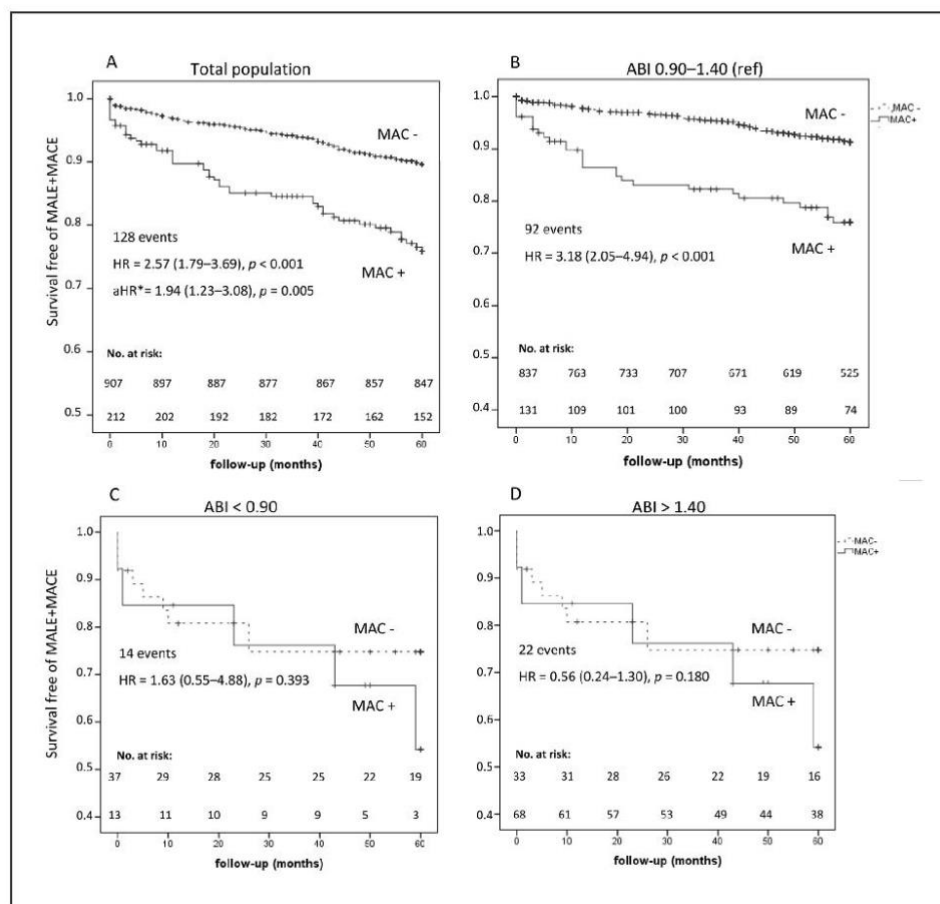
Regarding MACE, MAC was significantly ( $p < 0.001$ ) associated with a lower event-free survival (Figure 5B). MAC was associated with MACE occurrence along with active smoking, CKD, and atrial fibrillation (HR = 1.85; 95% CI: 1.16, 2.95,  $p = 0.010$ ; Table 4). Of note, the association of ABI with MACE was no longer significant in multivariable analysis. Among patients with normal ABI, those with MAC had a lower event-free survival, with an age- and sex-adjusted HR of 2.25 (1.40, 3.61),  $p = 0.001$ .

#### Discussion

Our study shows in a population with T2D naïve for any cardiovascular history that (1) almost one out of five patients exhibit ultrasound-identified MAC; (2) the proportion of MAC increases with age, longer duration of T2D, and the presence of CKD; and (3) MAC seems to be an independent determinant of MACEs and MALEs, even after adjustment for ABI or diabetic wound foot.

Data on the actual prevalence of MAC are scarce because many studies use ABI as a proxy of MAC. Our finding is in accordance with the existing literature. In patients with T2D, prevalence of radiological MAC varies from 17% to 42%,<sup>1,2</sup> with a discrepancy probably explained by differences between the study populations, in terms of diabetes duration, history of cardiovascular disease, and number of cardiovascular risk factors.

Our study population reveals that MAC+ patients share the same characteristics as those classically reported in PAD.<sup>21</sup> Regarding MAC- patients, we hypothesized that high ABI in this population was related to a higher BMI. Tabara et al. showed that body



**Figure 4.** Outcomes of cardiovascular and peripheral artery events (MALE + MACE) according to MAC. (A) total population; (B) normal ABI; (C) low ABI; (D) high ABI.

aHR\* indicates adjusted HR for sex, age, atrial fibrillation, chronic kidney disease, diabetic foot wound, type-2 diabetes duration, active smoking, and ABI.

ABI, ankle-brachial index; HR, hazard ratio; MAC, medial artery calcification; MACE, major adverse cardiovascular event; MALE, major adverse limb event.

weight and visceral fat area were significantly associated with high ABI,<sup>22</sup> and that appendicular muscle mass was a strong determinant of elevated ABI.<sup>23</sup> However, our study failed to find a statistical difference in BMI between MAC- patients with and without high ABI, and data about body composition are missing in our cohort.

The independent factors associated with MAC in multivariable analysis are those commonly described in the literature. As reported by many groups,<sup>1,6,24</sup> age is a strong determinant with a 5% increase in risk per year. Unlike Everhart et al.,<sup>6</sup> we have not found any significant association between diabetes duration and MAC in multivariable analysis. This may be explained, at least in part, by the fact that our cohort is composed of asymptomatic patients with a likely lower diabetes exposition. Diabetic retinopathy

was independently associated with MAC, in line with previous studies.<sup>6,7,25-28</sup> In addition, we found a trend towards an association between CKD and MAC. This highlights the importance of interaction between macrovascular and microvascular complications. Furthermore, in their longitudinal study on Pima Indians, Everhart et al. showed that radiological MAC diagnosed within the first 5 years after diagnosis of diabetes was predictive of microvascular complications.<sup>6</sup>

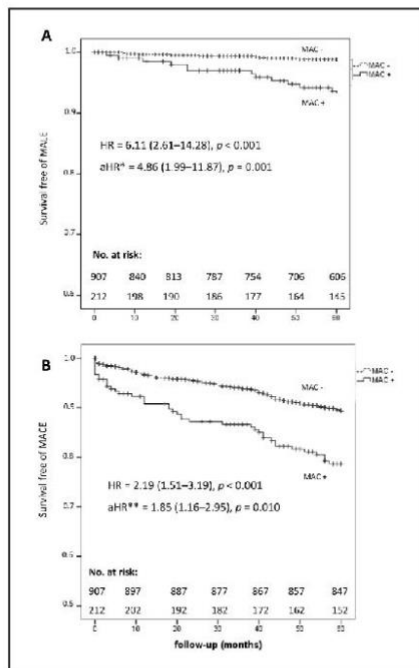
Our study shows that MAC, located at the posterior tibial arteries, is significantly associated with cardiovascular events and limb events in a population of asymptomatic and CVD-free patients with T2D. The presence of MAC almost doubles the risk of occurrence of the composite endpoint in the whole cohort. MAC is associated with cardiovascular events, independent from other major markers, in



**Table 3.** Cox proportional hazard model to predict cardiovascular events and peripheral events (MACE + MALE).

	Univariate HR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariable HR (95% CI)	<i>p</i>
MAC	2.57 (1.79, 3.69)	< 0.001	1.94 (1.23, 3.08)	0.005
Male sex	2.23 (1.54, 3.22)	< 0.001	1.35 (0.83, 2.21)	0.231
Age (/year)	1.04 (1.02, 1.06)	< 0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.144
Obesity	1.09 (0.76, 1.55)	0.651		
Waist circumference	1.01 (0.99, 1.02)	0.086		
Atrial fibrillation	2.74 (1.51, 4.97)	0.001	2.42 (1.23, 4.76)	0.011
Diabetic retinopathy	1.35 (0.86, 2.12)	0.190		
CKD	3.37 (2.23, 5.09)	< 0.001	1.88 (1.15, 3.07)	0.012
Diabetic foot wound	2.10 (1.07, 4.14)	0.032	1.62 (0.81, 3.25)	0.172
T2D duration (/year)	1.03 (1.01, 1.05)	0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.155
Current smoker	1.93 (1.33, 2.81)	0.001	1.89 (1.17, 3.05)	0.009
Familial history of CVD	0.76 (0.49, 1.16)	0.202		
Obstructive sleep apnea	1.39 (0.95, 2.04)	0.092		
Dyslipidemia	1.18 (0.80, 1.74)	0.392		
HTN	1.45 (0.99, 2.13)	0.055		
ABI				
0.9–1.4	1 (ref.)		1 (ref.)	
< 0.9	3.37 (1.92, 5.91)	< 0.001	2.09 (1.04, 4.19)	0.038
> 1.4	2.40 (1.51, 3.82)	< 0.001	1.33 (0.73, 2.40)	0.347

ABI, ankle-brachial index; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; HR, hazard ratio; HTN, hypertension; MAC, medial artery calcification; T2D, type-2 diabetes.



**Figure 5.** Outcomes of lower-limb and cardiovascular events according to MAC in the total population. **(A)** MALE and **(B)** MACE.

aHR\* indicates adjusted HR for sex and age; aHR\*\* indicates adjusted HR for sex, age, atrial fibrillation, chronic kidney disease, type-2 diabetes duration, active smoking, and ankle-brachial index. HR, hazard ratio; MAC, medial artery calcification; MACE, major adverse cardiovascular events; MALE, major adverse limb events.

particular low ABI. The role of ABI as a marker of cardiovascular disease and death was demonstrated in several studies.<sup>10–14</sup> Interestingly, in the multivariable model for the occurrence of MACE, ABI was actually no longer significant, whereas MAC remained independently associated with MACE. Considering each ABI group, the predictive value of MAC remains significant in the normal ABI group (0.90–1.40). Yet, in this category of patients with lower cardiovascular risk, MAC enables us to refine the risk stratification and identify a subgroup of higher-risk patients in the presence of MAC, despite normal ABI. In multivariable analysis of the Cox hazard model, high ABI is not associated with the composite cardiovascular endpoint. Overall, in the entire cohort, MAC appears as a better risk predictor than high ABI, often considered as a proxy for MAC, albeit recently challenged.<sup>17</sup> Despite a good specificity, the study of Hoek et al. shows a poor positive predictive value of high ABI for the diagnosis of MAC.<sup>17</sup> In our study, only 67.3% of patients with high ABI had MAC. In turn, high ABI cannot capture all patients with MAC, as most (61.8%) of our patients with MAC actually had normal ABI. These results highlight the crucial role of ultrasound imaging for assessment of MAC and thereby cardiovascular risk stratification of subjects with normal ABI. Regarding limb events, MAC was found to be significantly associated, independently from ABI or diabetic foot wound. Using multislice CT, Guzman et al. showed that a tibial artery calcification score > 400 was the only predictor of major amputation in patients presenting with PAD.<sup>16</sup> Interestingly, in our study, MAC seemed to be a determinant for both MACE and MALE. Some authors previously reported the association of MAC and cardiovascular events,<sup>1,29</sup> but this is the first study to show interest in MAC to predict both MACE and MALE in patients with T2D without any clinical history of cardiovascular disease.



**Table 4.** Cox proportional hazard model to predict major cardiovascular events (MACE).

	Univariate HR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariable HR (95% CI)	<i>p</i>
MAC	2.19 (1.51, 3.19)	< 0.001	1.85 (1.16, 2.95)	0.010
Male sex	2.07 (1.43, 2.99)	< 0.001	1.36 (0.83, 2.23)	0.219
Age, years	1.04 (1.02, 1.05)	< 0.001	1.02 (0.99, 1.04)	0.155
Obesity	1.04 (0.73, 1.49)	0.819		
Waist circumference	1.01 (1.00, 1.02)	0.232		
T2D duration	1.03 (1.01, 1.05)	0.005	1.02 (0.99, 1.04)	0.134
Current smoker	2.09 (1.42, 3.07)	< 0.001	1.90 (1.18, 3.07)	0.009
Dyslipidemia	1.29 (0.87, 1.93)	0.205		
HTN	1.46 (0.99, 2.15)	0.055		
CKD	3.16 (2.07, 4.82)	< 0.001	2.01 (1.23, 3.29)	0.005
ABI				
0.9–1.4	1 (ref.)			
< 0.9	3.46 (1.92, 6.08)	< 0.001	1.83 (0.88, 3.80)	0.103
> 1.4	2.16 (1.33, 3.50)	0.002	1.31 (0.71, 2.40)	0.385
Diabetic retinopathy	1.17 (0.73, 1.89)	0.517		
Atrial fibrillation	3.15 (1.77, 5.60)	< 0.001	2.47 (1.25, 4.87)	0.009

ABI, ankle-brachial index; CKD, chronic kidney disease; HbA1c, glycated hemoglobin; HTN, hypertension; HR, hazard ratio; MAC, medial artery calcification; T2D, type-2 diabetes.

### Study limitations

The main limitation of the study was the screening mode of MAC, which was limited to the posterior tibial arteries. However, the posterior tibial artery was chosen because of the higher prevalence of MAC in distal arteries, as extensive imaging of the whole lower-extremities arteries might be time-consuming and cumbersome. Everhart et al. reported that MAC originates from distal leg arteries and progresses proximally.<sup>6</sup> Somatic and autonomic diabetic neuropathy promotes medial vascular calcification,<sup>27,30,31</sup> explaining the distal distribution of MAC. Some histological studies showed that infrapopliteal arteries have a higher burden of MAC than above-the-knee arteries, especially in the elderly, diabetic, and end-stage renal disease patients.<sup>32,33</sup> Our study was not designed to evaluate the incremental value of the presence of MAC on posterior tibial arteries compared to femoral and carotid arteries. However, a recent review and meta-analysis showed that infrapopliteal MAC was significantly associated with the occurrence of lower-limb amputations in patients with diabetes.<sup>34</sup>

There were no adjudication processes to determine the occurrence of MACE, MALE, or death.

The information about antivitamin K treatment, a significant inductor of MAC,<sup>35</sup> is not available in our study. Chronic atrial fibrillation, mostly treated with antivitamin K treatment, is more frequent in MAC+ patients compared to MAC- patients, but the association was no longer significant in multivariable analysis.

Another limitation is our inability to address the use of cardiovascular-protective antidiabetic drugs, such as the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. The latter were not available in our market or not widely used for this purpose during the study period.

Finally, it should be emphasized that the management of patients with T2D has evolved throughout the inclusion

period (2007–2016) as many changes occurred in guidelines during that period.

### Conclusion

The ultrasound screening of MAC is a nonirradiating technique, which can be easily implemented during a cardiovascular check-up of patients with diabetes. Our study shows that posterior tibial artery MAC is a factor associated with cardiovascular and limb events, independently of the ABI. MAC may refine the risk in patients with normal ABI. Our study suggests the use of ultrasound at the ankle arteries to detect MAC. Randomized trials are necessary to compare different treatment strategies to reduce the risk of MACE and MALE in patients with MAC.

### Data availability

Datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon request.

### Declaration of conflicting interests

The authors declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Victor Abovans receives support from Amarin, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk. The other authors declare no conflicts of interest.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### ORCID iD

Laurence Salle  <https://orcid.org/0000-0002-5508-7209>

### Supplementary material

The supplementary material is available online with the article.

## References

- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978–983.
- Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, et al. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1252–1256.
- St Hilaire C. Medial arterial calcification: A significant and independent contributor of peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022; 42: 253–260.
- Zwakenberg SR, de Jong PA, Hendriks EJ, et al. Intimal and medial calcification in relation to cardiovascular risk factors. *PLoS One* 2020; 15: e0235228.
- Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial arterial calcification. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1145–1165.
- Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 16–23.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–1740.
- Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39: 1307–1316.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 2890–2909.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: The Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733–739.
- Aboyans V, Lacroix P, Postil A, et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 815–820.
- Pros N, Cambou JP, Aboyans V, et al. A hospital discharge risk score for 1-year all-cause mortality or non-fatal cardiovascular events in patients with lower-extremity peripheral artery disease, with and without revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45: 488–496.
- Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–1526.
- Potier L, Roussel R, Labreuche J, et al. Interaction between diabetes and a high ankle-brachial index on mortality risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 615–621.
- Nam SC, Han SH, Lim SH, et al. Factors affecting the validity of ankle-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. *Angiology* 2010; 61: 392–396.
- Guzman RJ, Brinkley DM, Schumacher PM, et al. Tibial artery calcification as a marker of amputation risk in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1967–1974.
- Hoek AG, Zwakenberg SR, Elders PJM, et al. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis* 2021; 323: 13–19.
- Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 2890–2909.
- Kenne Malaha A, Magne J, Jarlan L, et al. Vascular ultrasound for cardiovascular risk stratification in asymptomatic patients with type-2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2021; 15: 726–732.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) (2013, accessed Nov 30, 2022).
- O'Neill WC, Han KH, Schneider TM, et al. Prevalence of nonatheromatous lesions in peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 439–447.
- Tabara Y, Igase M, Kido T, et al. Composition of lower extremity in relation to a high ankle-brachial index. *J Hypertens* 2009; 27: 167–173.
- Tabara Y, Igase M, Setoh K, et al. Clinical significance of an elevated ankle-brachial index differs depending on the amount of appendicular muscle mass: The J-SHIP and Nagahama studies. *Hypertens Res* 2018; 41: 354–362.
- Hendriks EJE, Beulens JWJ, Mali WPTHM, et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: The Prospect-EPIC cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 859–860.
- Krishnan P, Moreno PR, Turnbull IC, et al. Incremental effects of diabetes mellitus and chronic kidney disease in medial arterial calcification: Synergistic pathways for peripheral artery disease progression. *Vasc Med* 2019; 24: 383–394.
- Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, et al. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 928–930.
- Moon J-S, Clark VM, Beabout JW, et al. A controlled study of medial arterial calcification of legs: Implications for diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2011; 68: 1290–1294.
- Liu KH, Chu WCW, Kong APS, et al. US assessment of medial arterial calcification: A sensitive marker of diabetes-related microvascular and macrovascular complications. *Radiology* 2012; 265: 294–302.
- Niskanen L, Siitonen O, Suhonen M, et al. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1252–1256.
- Mayfield JA, Caps MT, Boyko EJ, et al. Relationship of medial arterial calcinosis to autonomic neuropathy and adverse outcomes in a diabetic veteran population. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 165–171.
- Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, et al. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia* 2009; 52: 2478–2488.
- Mustapha JA, Diaz-Sandoval LJ, Saab F. Infrapopliteal calcification patterns in critical limb ischemia: Diagnostic, pathologic and therapeutic implications in the search for the endovascular holy grail. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017; 58: 383–401.
- O'Neill WC, Han KH, Schneider TM, et al. Prevalence of nonatheromatous lesions in peripheral arterial disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 439–447.
- Losurdo F, Ferraresi R, Ucci A, et al. Association of infrapopliteal medial arterial calcification with lower-limb amputations in high-risk patients: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2021; 26: 164–173.
- Shioi A, Morioka T, Shoji T, et al. The inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification. *Nutrients* 2020; 12: E583.

# Annexe 2. Article n°2 - Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease : a systematic review and meta-analysis

Archives of Cardiovascular Disease 116 (2023) 357–363



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Review

## Risk of amputation under diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and meta-analysis<sup>☆</sup>



Khadija Ba<sup>a</sup>, Mamadou Adama Sow<sup>a</sup>, Julien Magne<sup>a,b</sup>, Laurence Salle<sup>a,c</sup>,  
Philippe Lacroix<sup>a,d</sup>, Lucie Chastaingt<sup>a,d</sup>, Victor Aboyans<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> EpiMaCT, Inserm 1094, IRD, Limoges University Hospital, 87025 Limoges, France

<sup>b</sup> Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, 87025 Limoges, France

<sup>c</sup> Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Dupuytren University Hospital, 87025 Limoges, France

<sup>d</sup> Department of Vascular Surgery and Medicine, Dupuytren University Hospital, 87025 Limoges, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 January 2023

Received in revised form 2 April 2023

Accepted 4 April 2023

Available online 28 April 2023

#### Keywords:

Amputation

Diuretics

Lower extremity arterial disease

Critical limb ischaemia

Diabetes

Meta-analysis

### ABSTRACT

**Background:** Recently, increased risk of amputation under sodium glucose cotransporter-2 inhibitors has been debated. Similar concerns have been raised with other “traditional” diuretics, more particularly in patients with or at risk of lower extremity arterial disease (LEAD).

**Aim:** To collect all available data on any potential risk of amputation associated with diuretics in patients with or at risk of LEAD. Additionally, we looked for other limb-related events in these patients.

**Methods:** We searched in PubMed, Embase and Scopus databases up to February 2021 for references, using peripheral or lower extremity arterial disease, diuretics and amputation keywords, excluding case reports, experimental animal studies and non-English reports.

**Results:** Among the 1376 hits identified in the databases, six studies were finally included in this review, including one cross-sectional and five longitudinal studies (total of 47,612 participants). One study was limited to thiazide diuretics, one focused on loop diuretics and the remainder mixed all diuretics. All studies reported a significant association between diuretic use and amputation risk in patients with or at high risk of LEAD. Despite some limitations in several studies, the meta-analysis showed an increased risk of amputation associated with diuretics (odds ratio: 1.75, 95% confidence interval: 1.53–1.99;  $P < 0.001$ ). Beyond amputation, patients with or at risk of LEAD under diuretics appeared to be at increased risk of other lower limb events, mostly in the presence of other comorbidities, including diabetes.

**Conclusions:** Although the amount of data in the literature is scarce, this first systematic review and meta-analysis favours an increased risk of amputation in patients with or at risk of LEAD under diuretics. Further prospective studies must be conducted to provide a better understanding of the mechanisms. Meanwhile, the use of diuretics in these patients should be parsimonious, considering alternatives whenever possible.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Abbreviations

CI confidence interval  
CLI critical limb ischaemia  
HR hazard ratio

LEAD lower extremity arterial disease  
LLA lower limb amputation  
OR odds ratio  
RR relative risk  
SGLT2 sodium glucose cotransporter 2

### 2. Introduction

Despite major advances in its management, lower extremity arterial disease (LEAD) remains associated with disability and limb threat, as well as a high risk of cardiovascular events and mortality [1–3]. Management of risk factors (e.g. diabetes or hypertension) and comorbidities (e.g. heart failure) is the pillar of optimal treatment of these patients [4]. There is not enough evidence to choose the best hypertension treatments in patients with LEAD [5].

<sup>☆</sup> Tweet: Do diuretics increase the risk of amputation in patients with (or at risk of) #PAD? See this meta-analysis in #ACVD.

\* Corresponding author at: Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, 16, rue Bernard-Descotes, 87042 Limoges, France.

E-mail addresses: victor.aboyans@chu-limoges.fr, victor.aboyans@unilim.fr (V. Aboyans).

<sup>1</sup> Twitter handle: @AboyansV.

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.04.002>

1875-2136/© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.



Recently, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have been proposed as a new class of antidiabetic drugs, with benefits in terms of cardiovascular outcomes [6]. However, in the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS), patients randomized to canagliflozin presented a higher rate of lower limb amputations versus placebo. Other real-life studies have also suggested an increased amputation risk under SGLT2 inhibitors [7,8]. One hypothesis concerns the role of this drug class in plasma volume reduction, manifested by increased haematocrit and blood viscosity [9].

Some other studies have suggested an increased risk of amputation with other diuretics generally used for treating hypertension and/or heart failure [10–15], but data are sparse. Whereas the amputation risk under SGLT2 inhibitors has been addressed with scrutiny, data on the risk of amputation under “traditional” diuretics require closer attention.

Hence, we performed a systematic review and meta-analysis to study whether the risk of lower limb-related amputation is increased in patients with or at risk of LEAD under diuretics. The risk of amputation with SGLT2 inhibitors is out with the scope of this review.

### 3. Methods

This is a systematic review and meta-analysis of the association between the use of diuretic drugs and amputation in patients with or at risk of LEAD. The primary outcome was lower limb amputations and other ischaemic lower limb events. We followed the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [16] and the Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [17]. To assess the quality of the selected studies, we used The Newcastle-Ottawa scale for longitudinal (case-control and cohort) studies [18], and a critical appraisal tool (AXIS) for cross-sectional studies [19].

#### 3.1. Publication search

We used the following combinations: “diuretic AND amputation” or “diuretic AND critical limb ischemia” or “diuretic AND peripheral arter\* disease”, and searched the hits in three databases (PubMed, Embase and Scopus). Our query was limited to papers published in English.

#### 3.2. Inclusion criteria

The inclusion criteria were: studies published since the start of electronic databases in PubMed, Scopus and Embase until 01 February 2021; and studies on the human population involving diuretics and amputation, providing incidence, prevalence, rate ratios, odds ratios or hazard ratios. We checked the references of included papers for any additional sources of information.

#### 3.3. Exclusion criteria

The exclusion criteria were: experimental studies on animals; studies not focused on amputation, peripheral arterial disease or critical limb ischaemia, and their risk factors; case reports; and studies not published in English.

After elimination of duplicates, all titles then abstracts were selected by two readers (K. B. and M. A. S.). The kappa coefficient concordance score between readers was 99.2%, and consensus was found with the help of a third reader (J. M.) for the remaining discordant results.

#### 3.4. Data extraction

Data extraction was undertaken using RAYYAN® software (Qatar Computing Research Institute [QCRI], Doha, Qatar). For each study we extracted information on study characteristics, including: first author name; year of publication; country; type/name of the study; participants; sample size; inclusion/exclusion criteria; baseline characteristics of participants; outcome measures, number of patients with and without diuretic drugs; data collection; and main findings. This systematic review and meta-analysis is registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number CRD42022296886).

#### 3.5. Amputation risk assessment

All studies were assessed independently. We extracted the adjusted risk estimates (relative risks [RRs], odds ratios [ORs] or hazard ratios [HRs]). When unavailable, unadjusted RRs, ORs and HRs were reported.

#### 3.6. Quality assessment

In case-control studies, the quality criteria assessed were: adequate definition of cases and representativeness; selection and definition of controls; comparability of cases and controls based on the design or analysis; ascertainment of exposure; same method of ascertainment for cases and controls; and non-response rate [18]. In cross-sectional studies, the criteria were: exposure definition; representativeness of sample; procedure for selection of the sample; risk factor exposure assessment; adjustment for confounders; diagnosis reliability; bias description; and non-response rate [19]. In longitudinal cohort studies, the quality was assessed according to: representativeness of the exposed cohort; selection of the non-exposed cohort; ascertainment of exposure; demonstration that outcome of interest was not present at the start of the study; comparability of cohorts based on the design or analysis; assessment of outcome; follow-up length sufficient for outcomes to occur; and adequacy of follow-up of cohorts [18]. The evaluation was made with stars, with these thresholds: good quality means three or four stars in the selection domain and one or two stars in the comparability domain and two or three stars in the outcome/exposure domain; fair quality means two stars in the selection domain and one or two stars in the comparability domain and two or three stars in the outcome/exposure domain; and poor quality means no stars or one star in the selection domain or no stars in the comparability domain or no stars or one star in the outcome/exposure domain [18,19].

#### 3.7. Statistical analysis

For the meta-analysis, we calculated the pooled odds ratio and total effect of amputation risk according to diuretic use with MedCalc® statistical software, version 19.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). We used inverse variance. Total fixed-effects were used, and we performed forest plots to display final results. Study heterogeneity was assessed with  $I^2$  statistics.

## 4. Results

#### 4.1. Study selection

The literature search flow-chart is presented in Fig. 1. Out of 1376 eligible articles identified through the search in the three electronic databases, six met our criteria and were included in the systematic review, with a total of 47,612 participants. The low number of articles found for this research consisted of one nested

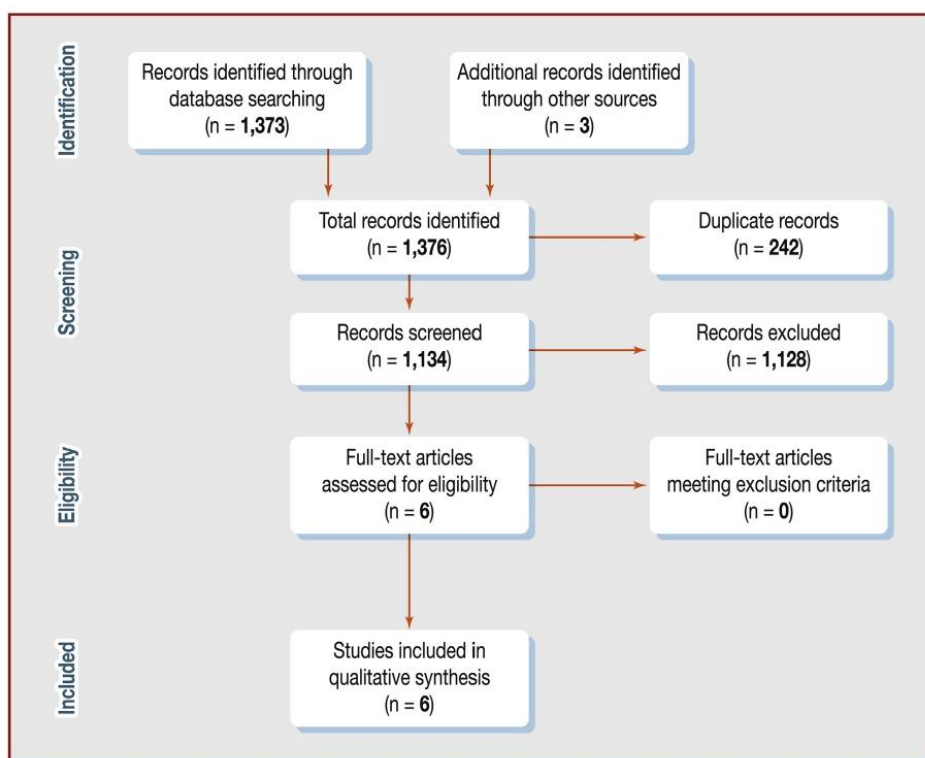


Fig. 1. Flow diagram of literature search and selection.

case-control study within a large population database, one cross-sectional study and four longitudinal cohort studies. A complete description of the studies is presented in Table 1.

#### 4.2. Quality assessment

The results are presented in Table 2. All studies found were of good quality regarding selection, comparability and outcome domains.

#### 4.3. Association between diuretics and amputation and other limb events

In the univariate analyses in three studies, diuretic use was associated with amputations, with HRs ranging from 2.01 to 2.58 over durations of exposure ranging from 1.5 to 7.4 years [11,14,15]. In addition, a French study showed an association between the use of diuretics and lower limb events, i.e. lower extremity revascularization and/or amputation [15]. In multivariable analysis, four studies reported a higher rate of amputation in diuretic users than in non-users, with HRs ranging from 1.50 to 6.11 [10,12,13,15]. Regarding the type of diuretic, Gary et al. reported a higher amputation rate under loop diuretics [13]. However, the case-control study by Erkens et al. incriminated thiazide diuretics alone or even in combination [12]. Thiazide diuretics were associated with amputation in different subgroups, defined by age, sex and type 2 diabetes mellitus duration, compared with any non-thiazide antihypertensive drug. This observation remained significant according to the duration of use of thiazides: adjusted

OR ( $\leq 365$  days) 4.82, 95% confidence interval (95% CI): 0.61–38.34, and adjusted OR ( $> 365$  days) 26.16, 95% CI: 1.02–674.02 ( $P = 0.01$ ).

A study in a UK population showed that patients using diuretics presented a 2.3-fold increased risk of lower extremity amputation compared with non-users. Over a 20-year period, after propensity score matching, this association remained significant after adjustments for a range of health and socioeconomic related factors: HR: 3.33, 95% CI: 1.17–18.9 ( $P = 0.029$ ) [10]. In France, after propensity matching, Potier et al. also reported statistical differences in amputation rates between diuretic users and non-users [15].

Altes et al. found that patients with raised fibrinogen levels had higher rates of prescription of diuretics, and higher rates of limb amputation [11]. The increased risk of lower limb amputation (LLA) with diuretic use was found in patients with and without diabetes.

Regarding other limb events, one study in a cohort of patients hospitalized for LEAD reported a 50% (OR: 1.5, 95% CI: 1.1–2.1) increased risk of critical limb ischaemia (CLI) in patients under diuretics over a period of 4 years [13]. In the report by Potier et al. [15], diuretics were not associated with an increased risk of revascularization over time (Table 1).

#### 4.4. Amputation risk according to diuretic use – meta-analysis

Among the six papers included in this systematic review, with a total of 47,612 subjects, five [10,12,13,15] were included in the meta-analysis (46,249 participants) with complete and available data on amputation rates in diuretic users and non-users. The study by Altes et al. was not included and was irrelevant because of missing data in subgroups with and without diuretics [11]. In the

**Table 1**  
Characteristics of included studies.

Study; country	Study design	Setting/inclusion criteria	Number of patients	Duration of exposure	Endpoints (n)	Exposure/intervention	Comparator	Association between diuretics and events
Erkens et al. (2004) [12]; Netherlands	Nested case-control	Pharmacy records & hospitalization data/patients with T2DM	120 (26 LLA cases; 94 controls)	–	LLA occurrence (26)	Thiazide; diuretics	ACEi and other anti-HTN drugs	Multivariable analysis of risk of amputation: under thiazide diuretics, alone or in combination versus ACEi alone (OR: 6.11, 95% CI: 1.32–28.27); under thiazide diuretics versus any anti-HTN drug (OR: 3.33, 95% CI: 1.00–11.06)
Gary et al. (2015) [13]; Austria	Cross-sectional study	Hospital registry/patients with LEAD	2114	–	CLI occurrence (637)	Loop diuretics	No diuretics	Multivariable analysis: increased risk of CLI under loop diuretics (OR: 1.5, 95% CI: 1.1–2.1)
Altes et al. (2018) [11]; Spain	Prospective cohort	Hospital registry/symptomatic patients with CAD, CVD or LEAD	1363	18 months	MI (43), IS (37) or LLA (51); major bleeding (19) or death (90)	Diuretics (all types)	No diuretics	Univariate analysis: increased risk of limb amputation under diuretics (RR: 2.58, 95% CI: 1.46–4.67)
Potier et al. (2019) [15]; France	Prospective cohort	Hospital records/patients with T2DM for ≥ 2 years	1459	7.1 years	First occurrence of LLE (142), composite of LLA (79) and LLR (98)	Diuretics (all types)	RAAS blockers	Multivariable analysis with propensity score matching: significantly increased rate of LLE and LLA in diuretic users versus non-users: LLE (HR: 1.53, 95% CI: 1.05, 2.24; P=0.03); LLA (HR: 1.98, 95% CI: 1.15–3.40; P=0.01); LLR (HR: 1.11, 95% CI: 0.72–1.71; P=0.65)
Li et al. (2020) [14]; Taiwan	Retrospective population-based cohort	Hospital based/patients with T2DM	32,226	7.4 years	LLA occurrence (169)	Diuretics (all types)	No diuretics	Univariate analysis: increased risk of LLA under diuretics (HR: 2.25, 95% CI: 1.75–2.90)
Alshnbari et al. (2020) [10]; UK	Retrospective cohort	UK primary cares practices/patients with T2DM under insulin	10,320	20 years	LLA at or above metatarsophalangeal joint (188)	Diuretics (all types)	No diuretics	Multivariable analysis: higher risk of LLA with diuretics (HR: 1.89, 95% CI: 1.34–2.68); higher risk of amputation with diuretics (adjusted HR: 2.45, 95% CI: 1.63–3.69; matched cohort HR: 3.33, 95% CI: 1.17–18.9; P=0.029)

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; CAD: coronary artery disease; CI: confidence interval; CLI: chronic limb ischaemia; CVD: cardiovascular disease; HTN: hypertension; HR: hazard ratio; IS: ischaemic stroke; LEAD: lower extremity arterial disease; LLA: lower limb amputation; LLE: lower limb events; LLR: lower limb revascularization; MI: myocardial infarction; OR: odds ratio; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; RR: relative risk; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

**Table 2**  
Quality of included studies.

Study	Selection (n/****)	Comparability (n/**)	Outcome/exposure (n/****)	Rate (n/9)
Erkens et al. (2004) [12]	***	**	***	Good (8/9)
Gary et al. (2015) [13]	***	**	**	Good (7/9)
Altes et al. (2018) [11]	**	**	***	Good (7/9)
Potier et al. (2019) [15]	****	**	***	Good (9/9)
Li et al. (2019) [14]	****	**	***	Good (9/9)
Alshnbari et al. (2020) [10]	****	**	***	Good (9/9)

included studies, a total of 10,908 (23.58%) participants were under diuretics; among them, a total of 600 patients had amputations, versus 659 amputations among non-users of diuretics ( $n=24,599$ ). A statistically significant association was found according to amputation risk and diuretic use, with a total effect and pooled OR of 1.75 (95% CI: 1.53–1.99;  $P < 0.001$ ;  $I^2$  31.41%). Fig. 2 shows the forest plot of the association between amputation risk and diuretic use. Low

heterogeneity was found between studies, at a non-significant level of  $P=0.2121$  ( $I^2$  31.41%).

## 5. Discussion

The overall purpose of this systematic review and meta-analysis was to collect evidence in favour of or against the hypothesis of



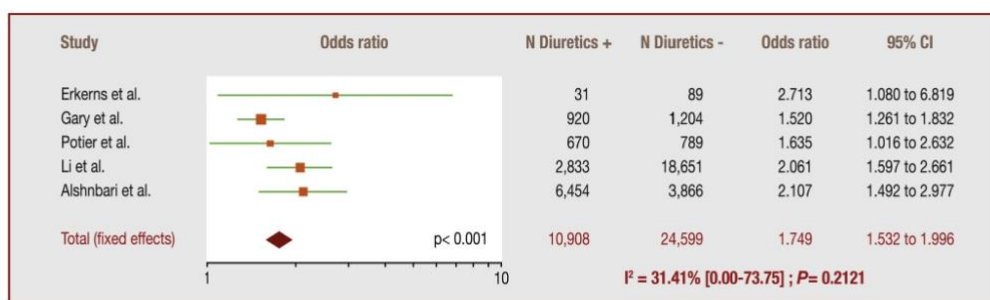


Fig. 2. Meta-analysis of association between amputation risk and diuretic use. CI: confidence interval; n: number of patients.

increased risk of amputation and other limb events under diuretics in patients with or at risk of LEAD. All selected references were considered of good quality. Overall, our work supports the hypothesis of an increased risk of amputation in patients with or at risk of LEAD under diuretics.

Our first observation is the paucity of reported data on this topic. The second is the consistency of the reports, as the association between the use of diuretics and amputation was found in all studies. In a cohort of patients with LEAD, high levels of fibrinogen were more likely among those under diuretics [11], suggesting a thrombotic process, plausibly favoured by haemoconcentration. Potier et al. showed that high plasma copeptin, a surrogate marker of plasma volume depletion, was independently associated with an increased incidence of LLA over a 5-year to 10-year duration of exposure in prospective cohorts of patients with type 1 and type 2 diabetes [20]. Accordingly, increased haematocrit has been reported to be the most important predictor of toe amputation in patients with diabetes [21].

It is noteworthy that in two distinct studies proposing a predictive model for CLI or amputation in patients with LEAD, both included the use of diuretics as an independent predictor [13,14]. Furthermore, Kim et al. reported that isovolemic haemodilution treatment of patients with CLI reduced the rate of major amputation [22,23]. Thus, the volume depletion induced by “traditional” diuretics, increasing haemoconcentration, blood viscosity and haematocrit levels, could be a reasonable pathway to explain the increased risk of amputation or limb revascularization found in this review. On top of increased viscosity, some studies suggest increased erythrocyte stiffness and aggregation [24–26].

Duration of diuretic treatment could also have an influence on the association between diuretic use and lower limb amputations. Indeed, in this systematic review and meta-analysis, the only report assessing timing was the study by Erkens et al. [12]; they studied the association for less and more than 365 days, and it remained significant for more than a year.

The pooled OR found with the meta-analysis confirms the hypothesis of an increased risk of amputation with diuretic use. Diuretics were significantly associated with amputation risk in all the included studies [10–12,14,15].

It is surprising that these findings have never been reported, despite a large number of trials on antihypertensive drugs. However the hypertension trials focused on cardiovascular events (mortality or major adverse cardiovascular events) or markers, such as left ventricular mass, but not amputation. Our systematic review did not identify any information regarding amputation in these trials. Even in trials assessing antihypertensive drugs in patients

with LEAD, amputation was not usually collected as an outcome [5,27]. Notably, in the large ALLHAT trial [28] comparing lisinopril, amlodipine and chlorthalidone, those with peripheral arterial disease at enrolment (only 1.6% of all participants) presented a trend for lower rates of “clinically advanced LEAD” (a combination of hospitalization or revascularization procedure) in the lisinopril group versus the chlorthalidone group (HR: 0.86, 95% CI: 0.72–1.03), whereas these event rates did not differ between chlorthalidone and amlodipine. However, amputation rates were not reported. To the best of our knowledge, we have not seen any other result regarding limb outcomes in hypertension trials.

### 5.1. Study limitations

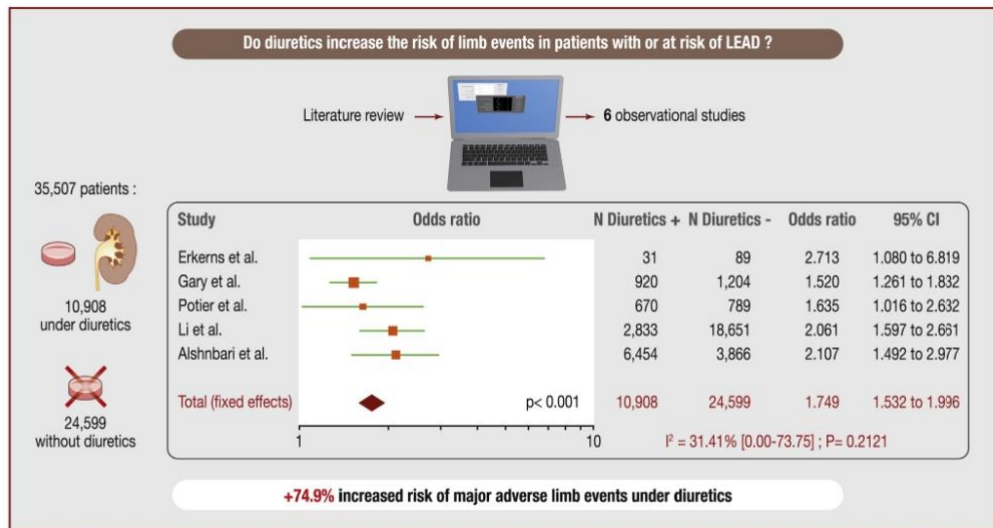
The main limitation of this systematic review is the low number of studies. We cannot rule out bias in relation to lower odds of publication of negative results. In addition, confusion bias cannot be excluded, as hypertension or heart failure – both conditions seeking the use of diuretics – must be taken into consideration. Indeed, the risk of lower extremity events (i.e. hospitalization for LEAD) is increased with higher systolic blood pressure [29]. The extracellular volume depletion is more important with loop diuretics than with thiazide diuretics. It could be interesting to compare each class of diuretics, to assess the hypovolaemia hypothesis.

We cannot exclude notoriety bias, in terms of the knowledge regarding amputation risk with canagliflozin leading to the publication of “positive association” studies between diuretics and amputation. However, one study in 2004 seems to precede this knowledge.

Also, our review data lacked granularity to identify the risk of amputation specifically with each type of diuretic. Homogeneity between studies was observed in our meta-analysis, which explains our choice of fixed-effects models.

## 6. Conclusion

This systematic review and meta-analysis suggests an increased risk of amputation in patients with or at high risk of LEAD under diuretics. Despite the general benefits of diuretics, especially evidenced in the management of hypertension and/or heart failure, our observational findings suggest caution in patients with LEAD, and especially in those at high risk of amputation. Considering the low number of articles found, more prospective data are necessary for confirmation. Meanwhile, the use of diuretics in these patients should be parsimonious, considering alternatives whenever possible (Central Illustration).



**Central Illustration.** Do diuretics increase the risk of limb events in patients with or at risk of lower extremity arterial disease (LEAD)? A systematic review and meta-analysis. CI: confidence interval; n: number of patients.

#### Sources of funding

Dr. Ba was recipient for a research grant from Association Limousine de Recherche et Développement en Cardiologie Clinique et Interventionnelle (ALRDCI) and INSERM Research Unit 1094 for their work.

#### Acknowledgments

We thank Marianne Brodmann and Thomas Gary, who provided us with further details of their work, which were added to our meta-analysis.

#### Disclosure of interest

J. M. AstraZeneca.  
V. A. AstraZeneca, Bayer, BMS/Pfizer alliance, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk and Vifor (for all, minor level honoraria as speaker).  
The other authors declare that they have no competing interest.

#### References

- [1] Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:534–40.
- [2] Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–26.
- [3] Van DH, Boesmans E, Defraigne JO. [Acute limb ischemia]. *Rev Med Liege* 2018;73:304–11.
- [4] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck 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;55:305–68.
- [5] Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003075.
- [6] Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system. *Int J Mol Sci* 2019;20.
- [7] Amott C, Huang Y, Neuen BL, Di Tanna GL, Cannon CP, Oh R, et al. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1753–66.
- [8] Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzen S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
- [9] Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz GW, Zouein FA. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Fail Rev* 2018;23:419–37.
- [10] Alshnbari A, Alkharaji M, Anyanwagu U, Idris I. Diuretics and risk of lower extremity amputation amongst patients with insulin-treated type 2 diabetes – exploring the mechanism of possible sodium glucose co-transporter 2 inhibitor induced risk of lower extremity amputations. *Curr Med Res Opin* 2020;36:1985–9.
- [11] Altes P, Perez P, Esteban C, Sanchez Munoz-Torrero JF, Aguilar E, Garcia-Diaz AM, et al. Raised fibrinogen levels and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Angiology* 2018;69:507–12.
- [12] Erkens JA, Klungel OH, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HG. Anti-hypertensive drug therapy and the risk of lower extremity amputations in pharmacologically treated type 2 diabetes patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:139–46.
- [13] Gary T, Belaj K, Hafner F, Eller P, Rief P, Hackl G, et al. Graz Critical Limb Ischemia Score: a risk score for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1054.
- [14] Li CI, Lin CC, Cheng HM, Liu CS, Lin CH, Lin WY, et al. Derivation and validation of a clinical prediction model for assessing the risk of lower extremity amputation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108231.
- [15] Potier L, Roussel R, Velho G, Saulnier PJ, Bumbu A, Matar O, et al. Lower limb events in individuals with type 2 diabetes: evidence for an increased risk associated with diuretic use. *Diabetologia* 2019;62:939–47.
- [16] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [17] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- [18] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603–5.
- [19] Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* 2016;6:e011458.
- [20] Potier L, Roussel R, Marre M, Bjornstad P, Cherney DZ, El Boustany R, et al. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:2290–7.



- [21] Hansen ES, Wethelund JO, Skajaa K. Hemoglobin and hematocrit as risk factors in below-the-knee amputation for incipient gangrene. *Arch Orthop Trauma Surg* (1978) 1988;107:92–5.
- [22] Kim D, Cho DJ, Cho YI. Reduced amputation rate with isovolemic hemodilution in critical limb ischemia patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;67:197–208.
- [23] Schanzer A. Impact of comorbidities on decision-making in chronic critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2009;22:209–15.
- [24] Khder Y, Bray des Bosc L, el Ghawi R, Meilhac B, Montestruc F, Stoltz JF, et al. Calcium antagonists and thiazide diuretics have opposite effects on blood rheology and radial artery compliance in arterial hypertension: a randomized double-blind study. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:457–62.
- [25] Koenig W, Sund M, Ernst E, Hehr R, Binner L, Rosenthal J, et al. Effects of felodipine ER and hydrochlorothiazide on blood rheology in essential hypertension – a randomized, double-blind, crossover study. *J Intern Med* 1991;229:533–8.
- [26] Zannad F, Bray-Desbosc L, el Ghawi R, Donner M, Thibout E, Stoltz JF. Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J Hypertens* 1993;11:559–64.
- [27] Tsioufis C, Andrikou I, Siasos G, Filis K, Tousoulis D. Anti-hypertensive treatment in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018;39:35–42.
- [28] Piller LB, Simpson LM, Baraniuk S, Habib GB, Rahman M, Basile JN, et al. Characteristics and long-term follow-up of participants with peripheral arterial disease during ALLHAT. *J Gen Intern Med* 2014;29:1475–83.
- [29] Itoga NK, Tawfik DS, Lee CK, Maruyama S, Leeper NJ, Chang TL. Association of blood pressure measurements with peripheral artery disease events. *Circulation* 2018;138:1805–14.

## Annexe 3. Article N°3 – Diuretics and risk of major adverse limb events in patients with type-2 diabetes: an observational study

### European Journal of Vascular & Endovascular Surgery Diuretics and Risk of Major Adverse Limb Events in Patients with Type-2 Diabetes: an observational study. --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJVES20210
Article Type:	Original Article-Observational Study
Keywords:	Diuretic. Peripheral artery disease. Amputation. Major adverse Limb Events. Type 2 Diabetes Mellitus.
Corresponding Author:	Victor Aboyans, MD, PhD University of Limoges Medical Faculty Limoges, FRANCE
First Author:	Khadija BA
Order of Authors:	Khadija BA Larence Salle Laudy Serhal Mamadou Adama Sow Julien Magne Philippe Lacroix Lucie Chastaingt Victor Aboyans, MD, PhD
Abstract:	<p><b>Objectives:</b> In patients with type-2 diabetes (T2D), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors are suspected for increasing the risk of amputation. "Traditional" diuretics may increase major adverse limb events (MALEs), but the evidence is weak. We studied the association between common diuretics (i.e. thiazides, loop- and potassium-sparing diuretics) and MALEs/amputations in patients with T2D.</p> <p><b>Design:</b> Consecutive T2D patients free from any cardiovascular history referred to our centre for cardiovascular check-ups were retrospectively studied.</p> <p><b>Methods:</b> During follow-up, data on MALEs were collected. We used Cox models to assess the association between diuretics and MALEs, or amputation alone. A propensity score with inverse probability of treatment weighting (IPTW) analysis was performed.</p> <p><b>Results :</b> We studied 1309 patients, (59.5±10.7 years, 50.6% females) with diabetes duration of 9.1±8.5 years, among whom 402 (30.2%) under diuretics. During a follow-up of 3.8±1.64 years, 121 (9.1%) had MALEs, including 19 (1.4%) amputations. In univariate analysis, use of diuretics at baseline was significantly associated with MALEs (HR=2.41; 1.68-3.46; p&lt;.001) but not with amputations only (HR=1.20; 0.47-3.05; p=.698). Diuretics, in multivariate, remained associated with MALEs (aHR=1.96; 1.32-2.91; p=.001). This risk was particularly increased in case of diabetes &gt;10 years (aHR=1.76, p=.042), insulin therapy (aHR=2.21, p=.015), abnormal (&lt;0.90 or &gt;1.40) ankle-brachial index (aHR=2.29, p=.003) and presence of microvascular complications of T2D (aHR=3.38, p=.001). Looking at diuretic classes separately, the adjusted risk was increased with loop- (aHR=2.30;95%CI:1.14-4.60; p=.021) and thiazide- (aHR=1.69; 95%CI:1.08-2.65; p=.020) but not with potassium-sparing diuretics (aHR=1.47; 95%CI: 0.70-3.10; p=.30) but the number of patients with this treatment was very low (3.8%). After IPTW analysis, diuretics remained significantly associated with MALEs occurrence (aHR=1.76, 95%CI: 1.67-1.84, p&lt;0.0001).</p> <p><b>Conclusion :</b> Diuretics may be associated with increased risk of MALEs. We identified several markers of increased risk of limb events where the use of diuretics could be associated with even greater risk.</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

[Click here to view linked References](#)

*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

1 **Diuretics and Risk of Major Adverse Limb Events in Patients with Type-2**

2 **Diabetes: an observational study.**

3 *Running Title: Diuretics and risk of amputation in diabetes*

4

5 Khadija Ba<sup>1</sup>, Laurence Salle<sup>1,2</sup>, Laudy Serhal<sup>1</sup>, Mamadou Adama Sow<sup>1</sup>, Julien Magne<sup>1,3</sup>,  
6 Philippe Lacroix<sup>1,4</sup>, Lucie Chastaingt<sup>1,4</sup>, Victor Aboyans<sup>1,3</sup>.

7

8 <sup>1</sup> Inserm 1094 & IRD270, Limoges University Hospital, Limoges, France,

9 <sup>2</sup> Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Dupuytren University  
10 Hospital, Limoges, France

11 <sup>3</sup> Department of Cardiology, Dupuytren University Hospital, Limoges, France

12 <sup>4</sup> Department of Vascular Surgery and Medicine, Dupuytren University Hospital, Limoges,  
13 France

14

15 Corresponding Author:

16 Pr. Victor Aboyans, MD, PhD, FAHA, FESC

17 Department of Cardiology,

18 Dupuytren-2 University Hospital,

19 16, Rue Bernard Descottes, 87042, Limoges, France

20 Tel: +33 555 557 842

21 e-mail : [victor.aboyans@chu-limoges.fr](mailto:victor.aboyans@chu-limoges.fr)

22

23 **Word counts:**

24 What this paper adds? 77

25 Abstract: 297

26 Main text: 2565

27 Number of tables and figures: 3 tables, 4 figures

28 **What this paper adds?**

29           Some previous studies have suggested an association between diuretic use and major adverse  
30           limb events (MALEs). We conducted the most bias-controlled study on the long-term risk of  
31           MALEs under conventional diuretics in patients with type-2 diabetes (T2D), a population at  
32           increased risk for amputation. We consolidate previous findings on the occurrence of MALEs  
33           under diuretics and we provide some characteristics of patients at high risk of MALEs where  
34           the use of diuretics should be considered with caution.

35 **Abstract**

36 **Objectives:** In patients with type-2 diabetes (T2D), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors are  
37 suspected for increasing the risk of amputation. “Traditional” diuretics may increase major adverse limb  
38 events (MALEs), but the evidence is weak. We studied the association between common diuretics (i.e.  
39 thiazides, loop- and potassium-sparing diuretics) and MALEs/amputations in patients with T2D.

40 **Design:** Consecutive T2D patients free from any cardiovascular history referred to our centre for  
41 cardiovascular check-ups were retrospectively studied.

42 **Methods:** During follow-up, data on MALEs were collected. We used Cox models to assess the  
43 association between diuretics and MALEs, or amputation alone. A propensity score with inverse  
44 probability of treatment weighting (IPTW) analysis was performed.

45 **Results:** We studied 1309 patients, (59.5±10.7 years, 50.6% females) with diabetes duration of 9.1±8.5  
46 years, among whom 402 (30.2%) under diuretics. During a follow-up of 3.8±1.64 years, 121 (9.1%) had  
47 MALEs, including 19 (1.4%) amputations. In univariate analysis, use of diuretics at baseline was  
48 significantly associated with MALEs (HR=2.41; 1.68-3.46; p<.001) but not with amputations only  
49 (HR=1.20; 0.47-3.05; p=.698). Diuretics, in multivariate, remained associated with MALEs (aHR=1.96;  
50 1.32-2.91; p=.001). This risk was particularly increased in case of diabetes >10 years (aHR=1.76,  
51 p=.042), insulin therapy (aHR=2.21, p=.015), abnormal (<0.90 or >1.40) ankle-brachial index  
52 (aHR=2.29, p=.003) and presence of microvascular complications of T2D (aHR=3.38, p=.001). Looking  
53 at diuretic classes separately, the adjusted risk was increased with loop- (aHR=2.30; 95%CI: 1.14-4.60;  
54 p=.021) and thiazide- (aHR=1.69; 95%CI: 1.08-2.65; p=.020) but not with potassium-sparing diuretics  
55 (aHR=1.47; 95%CI: 0.70-3.10; p=.30) but the number of patients with this treatment was very low  
56 (3.8%). After IPTW analysis, diuretics remained significantly associated with MALEs occurrence  
57 (aHR=1.76, 95%CI: 1.67-1.84, p<0.0001).

58 **Conclusion:** Diuretics may be associated with increased risk of MALEs. We identified several markers  
59 of increased risk of limb events where the use of diuretics could be associated with even greater risk.

*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

- 60 **Key Words:** Diuretic. Peripheral artery disease. Amputation. Major adverse Limb Events. Type 2  
61 Diabetes Mellitus.

## 62 **Introduction**

63

64 Peripheral artery disease (PAD) is one of the most devastating complications of diabetes, with an  
65 increased risk of disability major adverse limb events (MALEs) including limb loss <sup>1,2</sup>. These  
66 consequences are not only related to the increased risk of PAD in the presence of diabetes, but also the  
67 coexistence of other complications such as microvascular disease (MVD) and neuropathy. Recently,  
68 sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), one of the newer classes of antidiabetic agents  
69 approved for the management of patients with T2D, were reported to possibly increase amputation risk,  
70 according to one trial with canagliflozin <sup>3</sup>. This risk excess has also been reported in observations issued  
71 from large health claims data <sup>4</sup>. Some studies also suggested that they could contribute for ischemic and  
72 lower limb events in general including MALEs <sup>5-7</sup>. However, studies with other SGLT-inhibitors have  
73 not found such risk and even the results of other studies with canagliflozin are contradictory <sup>8-9</sup>.

74 While this risk is still debated, one possible reason might be related to the diuretic effect and increased  
75 blood concentration. Other studies suggest a similar risk with regular diuretics, but confounding factors  
76 regarding reasons for their prescription must be considered.

77 We aimed to assess the long-term risk of MALEs treated by traditional diuretics in patients with type-2  
78 diabetes (T2D) free of any clinical cardiovascular disease. Our secondary aim was to identify risk factors  
79 for MALEs in those patients, and to assess whether the use of diuretics in the presence of those risk  
80 factors would be more specifically associated with increased risk of such events.

81

## 82 **Materials and methods**

### 83 *Design and framework*

84 This single center study was conducted in Dupuytren University Hospital of Limoges. The patients were  
85 included from January 2007 to December 2016, and follow-up was performed until April 30th, 2021.

86 The adult patients were referred for a cardiovascular check-up according to local protocol of follow-up

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

87 of patients with T2D. Only patients free of any atherosclerotic CVD history were retrospectively  
88 included in this study. Patients with highly suspect cardiovascular symptoms during the cardiovascular  
89 check-up (e.g., typical angina or intermittent claudication) were excluded.

#### *Baseline data*

91 Sociodemographic anthropometric data (age, sex, waist, height, and weight to calculate body mass index  
92 [BMI]) were collected, along with cardiovascular risk factors (smoking status, dyslipidemia defined  
93 according to history and/or blood tests, hypertension according to resting blood pressure equal or more  
94 than 140/90 mmHg or use of anti-hypertensive treatment, and family history of premature  
95 cardiovascular diseases), microvascular disease (MVD, a composite of any of the three following T2D-  
96 related end-target damage reported in medical charts: retinopathy, nephropathy or neuropathy) and other  
97 comorbidities. For each leg, ankle-brachial index (ABI) was determined by taking the highest pressure  
98 between posterior tibial and dorsalis pedis arteries, divided by the highest brachial arterial systolic  
99 pressure<sup>10</sup>. We determined patient's ABI by the lowest value between the left and right legs and defined  
100 abnormal ABI when  $\leq 0.90$  and  $\geq 1.40$ <sup>10</sup>. Treatments of interest collected were: antidiabetic agents  
101 including insulin therapy, and cardiovascular therapies including diuretics classified into (i) loop  
102 diuretics, (ii) thiazide diuretics, and (iii) potassium sparing diuretics. Of note, SGLT2i were not available  
103 on the French market during the study.

#### *Outcomes*

105 The patients were follow-up until May 1<sup>st</sup>, 2021, checking the medical charts in our tertiary care hospital  
106 as well as phone contacts with patients' family physician. The primary outcome was the occurrence of  
107 MALEs, a composite of hospitalization for PAD, lower-extremity revascularization, and/or amputation.  
108 The secondary outcome was the occurrence of any amputation, irrespective of its extent. None of the  
109 reported amputations was traumatic.

#### *Statistical analysis*

111 The distribution of continuous variables was assessed using Shapiro-Wilk test. Continuous variables  
112 were reported with mean $\pm$ standard-deviation or with median [interquartile] when normality test failed.



*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

113 Categorical variables were reported with number and percentages (%). We performed Chi-square test  
114 with Yates and Fisher corrections to compare qualitative variables and U Mann-Withney test to compare  
115 quantitative variables according to the use of diuretics or not.

116 The survival and MALEs-free survival was assessed using Kaplan-Meier curves and comparison  
117 between groups obtained with Log-Rank or Wilcoxon test, as appropriate. Follow-up time was defined  
118 as the period between the date of the screening visit and the date of last news (up to June 2021) for living  
119 patients without event, or the date of the event for living patients who developed event, or the date of  
120 death.

121 Cox proportional Hazard univariate model was performed thereafter to identify variables associate with  
122 outcomes. We selected variables with a p-value<0.10 and added them into a multivariate Cox  
123 proportional Hazard model. Variables with a threshold of p<.05 were considered as statistically  
124 significant. To estimate the strength of those associations, hazard-ratios (HR) and confidence interval at  
125 95% (95%CI) were calculated.

126 Determinants of diuretic use were identified using logistic regression. Variables with a univariate  
127 association with diuretics and a p-value<0.25 were then incorporated into multivariate models. To  
128 eliminate covariate differences that may lead to biased estimates of treatment effect, a propensity score  
129 adjustment was performed. A propensity score representing the probability of receiving diuretics was  
130 calculated for each patient by using a logistic regression analysis that identified variables independently  
131 associated with the treatment. Then, inverse probability of treatment weighting (IPTW) was performed  
132 using the propensity score to balance baseline patient characteristics in the diuretic and non-diuretic  
133 users groups by weighting each individual in the analysis by the inverse probability of receiving diuretic  
134 treatment. The application of these weights to the study population created a pseudopopulation in which  
135 diuretic treatment assignment is independent and confounders are equally distributed across exposed  
136 and unexposed groups<sup>11</sup>. The association between diuretics and MALEs was then evaluated in the  
137 pseudopopulation by using Cox proportional Hazard model. After a fair discrimination and calibration  
138 with Hosmer-Lemeshow test p<0.001, predictive factors of diuretic use were assessed. We calculated  
139 the propensity score for each patient, with those significant variables were available, and then

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

140 incorporated it into subsequent multivariate models in order to adjust for the probability of each patient  
141 of receiving treatment or not.

142 We also performed exploratory multiple subgroup analyses calculating hazard ratios still using Cox  
143 multivariate regression analysis stratifying them according to variables associated to MALEs, in order  
144 to identify those at high risk of MALEs under diuretics.

145 Data were analysed with IBM SPSS 21.0 software package for Windows.

### *Ethics*

147 The access to the computerized records was approved by the local data protection committee. All data  
148 retrieved and analysed were non-experimental, and consent was therefore not necessary according to  
149 the national law during the assessment period.

150

## **151 Results**

152 From 2007 to 2016, 1331 T2D patients free from clinical atherosclerotic CVD had a cardiovascular  
153 check-up. Among them 1309 (742 women and 567 men) were finally included in this study. **Figure 1**  
154 shows the flowchart of patients' selection.

### *Population characteristics*

156 Main characteristics of the population and their comparison according to diuretic use are presented in  
157 **Table 1**. The mean age was  $59.5 \pm 10.7$ , with an average diabetes duration of  $9.1 \pm 8.5$  years. Among them,  
158 412 (31%) were on insulin. Four-hundred and two patients were under diuretics, of whom 366 (91.3%)  
159 were hypertensive. Patients under diuretics were older, with a longer diabetes duration and a higher  
160 proportion of cardiovascular risk factors. Thiazide diuretics were more frequently used (75.4%),  
161 followed by loop diuretics (15.4%) and potassium sparing diuretics (12.4%). The indications were  
162 mostly hypertension. Less than 1% had combination of two diuretics. Determinants of diuretic use were

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

163 age, BMI, the presence of hypertension and/or microvascular disease (**Table 2, supplement file**). Of  
164 note, the average ABI value was not significantly different at baseline between the two groups.

#### *Outcomes and MALES*

166 During an average follow-up period of 7 years, 121 (9.1%) patients experienced MALEs, including 19  
167 (1.4%) amputations. As compared to their counterparts, patients under diuretics at baseline experienced  
168 more often MALEs, (**Figure 2, panel A**  $p<.001$ ). The use of diuretics was associated with increased risk  
169 of MALEs (HR: 2.41; 1.68-3.46;  $p<.001$ ). Regarding diuretics classes, similar trends were observed for  
170 the 3 diuretic drug groups, although the results were only significant for loop and thiazide diuretics but  
171 not with potassium sparing diuretics (**Figure 2, panels B, C, D**). The use of diuretics remained  
172 significantly associated with incident MALEs after adjustment for propensity score ( $_{adj}HR= 1.66$ ; 95%:  
173 1.08-2.56;  $p=.02$ ). This was also significant in those under loop diuretics ( $aHR=2.30$ ; 95%CI:1.14-4.67)  
174 and thiazides ( $aHR=1.69$ ; 95%CI:1.08-2.65) but not for potassium sparing diuretics ( $aHR=1.47$ ; 95%CI:  
175 0.70-3.10).

176 In multivariate analysis, independent statistically significant determinants of MALEs were: age, male  
177 sex, MVD, insulin use and abnormal ABI (**Table 3**).

178 We then stratified the association between diuretics and MALEs according to the presence or absence  
179 of predictors for these events (**Figure 3**). The highest risk under diuretics was found in patients with  
180 MVD ( $aHR 3.38$ ; 1.68-6.79). The use of diuretic was also significantly associated with MALEs in case  
181 of age  $>60$  years ( $aHR=1.59$ , 95%CI: 1.06-2.51;  $p=.047$ ), diabetes duration  $>10$  years ( $aHR=1.76$ ,  
182 95%CI: 1.02-3.06;  $p=.042$ ), insulin therapy ( $aHR=2.21$ , 95%CI:1.16-3.84,  $p=.015$ ), abnormal ABI  
183 ( $aHR=2.29$ , 95%CI: 1.32-3.96,  $p=.003$ ) and presence of microvascular complications of T2DM  
184 ( $aHR=3.38$ ,95%CI: 1.68-6.79;  $p=.001$ ). We found no significant interaction for all the determinants of  
185 outcome according to the use of diuretics, except for ABI groups: the association of diuretics with  
186 incident MALEs was significantly higher in case of abnormal ABI vs. normal ( $aHR=2.29$ , 95%CI:1.32-  
187 3.96;  $p=.001$  when abnormal ABI vs.  $aHR=0.94$ , 95%CI:0.46-1.94;  $p=.31$  when normal ABI,  $p$  for  
188 interaction=.02).

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

189 As a secondary outcome, the occurrence of amputation was studied according to the diuretic use at  
190 baseline (**Figure 4**). We found no statistical difference between the two groups according to the diuretic  
191 status.

#### *Propensity score with IPTW analysis*

193 The propensity score was calculated in 1 126 patients. Using the IPTW analysis, Cox proportional  
194 hazard model showed diuretics remaining significantly associated with MALEs: aHR=1.76, 95%CI:  
195 1.67-1.84, p<.0001.

196

## **Discussion**

198 Our study confirms the hypothesis that in patients with T2D, the use of diuretics appears associated with  
199 incident MALEs, even after propensity score analysis and adjustment for significant confounding  
200 factors. While some other studies suggested such association, this is to our knowledge the most bias-  
201 controlled report in a large cohort of T2D without clinical history of cardiovascular disease. Besides,  
202 our study provides some patients' characteristics at high risk of MALEs where the use of diuretics might  
203 be more detrimental.

204 We found that age, male sex, MVD, insulin and abnormal ABI were significantly associated with  
205 MALEs. The association between MALEs and insulin could be explained by a longer duration of  
206 diabetes and more progressed disease <sup>7</sup>. The risk of MALEs under diuretics was particularly increased  
207 in case of diabetic duration >10 years, in line with results of another report by Yusof et al.<sup>12</sup>.

208 Recent studies have shown that microvascular complications of diabetes are associated with increased  
209 risk of amputation and other LEAD events <sup>13-15</sup>. In the ADVANCE clinical trial, the highest risk of  
210 LEAD was observed in patients with microalbuminuria or retinal photocoagulation therapy, as proxies  
211 for MVD in diabetes<sup>15</sup>.

212 In our study, the incidence of MALEs was higher in diuretic users than non-users. Similar results were  
213 found by Potier et al. in a French prospective cohort study <sup>6</sup>. Previous studies have already suggested a

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

214 similar association in diabetic and non-diabetic patients<sup>16,17</sup>. In our study, we found an increased  
215 incidence of MALEs under thiazide diuretics and loop diuretics, but not with potassium sparing  
216 diuretics, but the low proportion of patients under potassium sparing diuretics (3.8%) in our cohort could  
217 explain the lack of statistical difference. One previous study showed that the use of loop diuretics could  
218 increase lower-limb events (OR 1.5 [95% CI 1.1–2.1],  $p=0.10$ )<sup>18</sup>, while another one found an increased  
219 risk under thiazide diuretics (OR: 6.11 [1.32–28.27])<sup>17</sup>. However, in those studies, no information was  
220 reported regarding all diuretics in general. Volume-depletion effect is much more important with loop  
221 and thiazide diuretics. Hypovolemia and dehydration could affect blood rheology by increasing blood  
222 viscosity with potential effect on limb perfusion, especially when this is also hampered by other macro-  
223 or microvascular disease. Previous studies suspected diuretics as responsible of leg and/or mesenteric  
224 ischemia due to extracellular volume deficit<sup>19,20</sup>. Kim et al. showed that isovolemic dilution treatment  
225 of critical limb ischemia (CLI) patients reduced the rate of limb events and even increased amputation-  
226 free survival<sup>21</sup>. Recently, it has been suggested that intermittent claudication and rest pain can be  
227 reduced by hyper-hydration<sup>22,23</sup>. It has also been shown that increased hematocrit or copeptin, both  
228 markers of blood volume, were significantly associated with incident LEAD and MALEs in type 2  
229 diabetes patients<sup>24,25</sup>. Data on hematocrit were lacking in our cohort study. Also, a recent systematic  
230 review and meta-analysis is in favor of an increased risk of amputation in patients with or at risk of  
231 LEAD under diuretics (OR: 1.75, 95%CI: 1.53-1.99;  $P<0.001$ ) mostly in the presence of other  
232 comorbidities, including diabetes<sup>26</sup>.

233 Lastly, propensity score was used, allowing to minimize confounders effects between patients with- and  
234 without diuretics. The use of propensity score maintained the association between diuretics and MALEs.

### *Study Limitations*

236 This is a retrospective observational study so by its design and lack of randomization, some confounding  
237 bias may affect our conclusions. However, we did our best to control for confusion bias, especially by  
238 using propensity score and IPTW analysis, although the indication for the use of diuretics could not be  
239 systematically ascertained, some patients taking these treatments since a long while. Also, we analyzed  
240 the use of diuretics at baseline, and therefore could not assess the potential effect of prescription of

### *Diuretics and risk of amputation in diabetes*

241 diuretics over time. The information on the level of amputation was not always available so we could  
242 not provide this information precisely. The proportion of death was statistically similar between groups,  
243 minimizing the risk of competitive outcomes between death and MALEs. Finally, we had not  
244 systematically recorded the dose of diuretics used, so we could not assess any dose-events effect.

245 Importantly, we have studied here only patients with DT2 without clinical CVD, so the extrapolation of  
246 our data to those with CVD requires further studies.

247 However, the relative large size of the cohort managed homogeneously in a same center, the lack of use  
248 of iSGLT2 which may interact for their effects on MALEs, and the focus on asymptomatic patients free  
249 from atherosclerotic cardiovascular diseases at baseline can be considered as strengths of our study.

250

### 251 **Conclusion**

252 In this population of T2D patients without clinical cardiovascular disease, we consolidate and expand  
253 previous findings in the risk of occurrence of major adverse limb events under diuretics. MALEs risk  
254 particularly increased in elder patients with long duration of diabetes, need for insulin therapy, as well  
255 as those with subclinical PAD (abnormal ABI) and/or end-organ damages suggestive for microvascular  
256 complications of T2D.

257 Waiting for more data, the prescription of diuretics should be considered with caution, especially when  
258 the patient is at high-risk lower limb events as listed above. Further analyses in larger databases along  
259 with assessment of rheologic and vascular markers are required to confirm and better understand related  
260 mechanisms.

### 261 **Declaration of conflicts of interest**

262 The authors declare following disclosures:

263 K Ba - none

264 L Salle - none

*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

- 265 L Serhal - none  
266 MA Sow - none  
267 L Chastaingt - none  
268 J Magne - Servier, AstraZeneca  
269 P Lacroix - none  
270 V Aboyens - Amarin, AstraZeneca, Bayer, BMS/Pfizer alliance, Boehringer-Ingelheim,  
271 NovoNordisk, Vifor.  
272

273 **Acknowledgments**

- 274 KB and MAS received an unrestricted research grant from ALRDCI (*Association Limousine*  
275 *pour la Recherche et le Développement de la Cardiologie Interventionnelle*) and INSERM  
276 (*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*) Research unit 1094 for their work  
277 in the research unit in connection with their academic degree.

278 **References**

- 279 1 Harding JL, Andes LJ, Rolka DB, Imperatore G, Gregg EW, Li Y, et al. National and State-Level  
280 Trends in Nontraumatic Lower-Extremity Amputation Among U.S. Medicare Beneficiaries With  
281 Diabetes, 2000-2017. *Diabetes Care* 2020;43(10):2453–9. Doi: 10.2337/dc20-0586.  
282 2 Buso G, Aboyens V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes.  
283 *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2\_suppl):114–24. Doi: 10.1177/2047487319880044.  
284 3 Shah SR, Najim NI, Abbasi Z, Fatima M, Jangda AA, Shahnawaz W, et al. Canagliflozin and  
285 Cardiovascular disease- results of the CANVAS trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect*  
286 2018;8(5):267–8. Doi: 10.1080/20009666.2018.1521245.  
287 4 Rodionov RN, Peters F, Marschall U, L’Hoest H, Jarzebska N, Behrendt C-A. Initiation of SGLT2  
288 Inhibitors and the Risk of Lower Extremity Minor and Major Amputation in Patients with Type 2  
289 Diabetes and Peripheral Arterial Disease: A Health Claims Data Analysis. *Eur J Vasc Endovasc*  
290 *Surg* 2021;62(6):981–90. Doi: 10.1016/j.ejvs.2021.09.031.  
291 5 Altes P, Perez P, Esteban C, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Aguilar E, García-Díaz AM, et al. Raised  
292 Fibrinogen Levels and Outcome in Outpatients With Peripheral Artery Disease. *Angiology*  
293 2018;69(6):507–12. Doi: 10.1177/0003319717739720.  
294 6 Potier L, Roussel R, Velho G, Saulnier P-J, Bumbu A, Matar O, et al. Lower limb events in  
295 individuals with type 2 diabetes: evidence for an increased risk associated with diuretic use.  
296 *Diabetologia* 2019;62(6):939–47. Doi: 10.1007/s00125-019-4835-z.  
297 7 Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes*  
298 *Care* 1995;18(4):509–16. Doi: 10.2337/diacare.18.4.509.

*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

- 299 8 Paul SK, Bhatt DL, Montvida O. The association of amputations and peripheral artery disease in  
300 patients with type 2 diabetes mellitus receiving sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors:  
301 real-world study. *Eur Heart J* 2021;42(18):1728–38. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa956.
- 302 9 Marchiori E, Rodionov RN, Peters F, Magnussen C, Nordanstig J, Gombert A, et al. SGLT2  
303 Inhibitors and Peripheral Vascular Events: A Review of the Literature. *Heart Fail Clin*  
304 2022;18(4):609–23. Doi: 10.1016/j.hfc.2022.03.001.
- 305 10 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and  
306 interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart  
307 Association. *Circulation* 2012;126(24):2890–909. Doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcf.
- 308 11 Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, Dekker FW, Fu EL, Zoccali C, Jager KJ. An introduction to  
309 inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clin Kidney J*. 2021 Aug  
310 26;15(1):14–20. doi: 10.1093/ckj/sfab158. PMID: 35035932; PMCID: PMC8757413.
- 311 12 Yusof NM, Rahman JA, Zulkifly AH, Che-Ahmad A, Khalid KA, Sulong AF, et al. Predictors of  
312 major lower limb amputation among type II diabetic patients admitted for diabetic foot problems.  
313 *Singapore Med J* 2015;56(11):626–31. Doi: 10.11622/smedj.2015172.
- 314 13 Behroozian A, Beckman JA. Microvascular Disease Increases Amputation in Patients With  
315 Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(3):534–40. Doi:  
316 10.1161/ATVBAHA.119.312859.
- 317 14 Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, et al.  
318 Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation* 2019;140(6):449–  
319 58. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672.
- 320 15 Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, et al.  
321 Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in  
322 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(10):1796–803. Doi: 10.2337/dc16-0588.
- 323 16 Li C-I, Lin C-C, Cheng H-M, Liu C-S, Lin C-H, Lin W-Y, et al. Derivation and validation of a  
324 clinical prediction model for assessing the risk of lower extremity amputation in patients with type  
325 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;165:108231. Doi: 10.1016/j.diabres.2020.108231.
- 326 17 Erkens JA, Klungel OH, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HGM. Antihypertensive  
327 drug therapy and the risk of lower extremity amputations in pharmacologically treated type 2  
328 diabetes patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(3):139–46. Doi: 10.1002/pds.932.
- 329 18 Gary T, Belaj K, Hafner F, Eller P, Rief P, Hackl G, et al. Graz Critical Limb Ischemia Score: A  
330 Risk Score for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Medicine*  
331 (*Baltimore*) 2015;94(27):e1054. Doi: 10.1097/MD.0000000000001054.
- 332 19 Sharefkin JB, Silen W. Diuretic agents: inciting factor in nonocclusive mesenteric infarction?  
333 *JAMA* 1974;229(11):1451–3. Doi: 10.1001/jama.229.11.1451.
- 334 20 O'Rourke DA, Hede JE. Reversible leg ischaemia due to diuretics. *Br Med J* 1978;1(6120):1114.  
335 Doi: 10.1136/bmj.1.6120.1114.
- 336 21 Kim D, Cho DJ, Cho YI. Reduced amputation rate with isovolemic hemodilution in critical limb  
337 ischemia patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;67(2):197–208. Doi: 10.3233/CH-120108.
- 338 22 Parodi JC, Fernandez S, Moscovich F, Pulmaria C. Hydration may reverse most symptoms of lower  
339 extremity intermittent claudication or rest pain. *J Vasc Surg* 2020;72(4):1459–63. Doi:  
340 10.1016/j.jvs.2020.05.066.
- 341 23 Fernández S, Parodi JC, Moscovich F, Pulmari C. Reversal of Lower-Extremity Intermittent  
342 Claudication and Rest Pain by Hydration. *Ann Vasc Surg* 2018;49:1–7. Doi:  
343 10.1016/j.avsg.2018.01.074.
- 344 24 Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Runley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Inflammatory, haemostatic,  
345 and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart*  
346 *J* 2007;28(3):354–62. Doi: 10.1093/eurheartj/ehl441.
- 347 25 Potier L, Roussel R, Marre M, Bjornstad P, Chemey DZ, El Boustany R, et al. Plasma Copeptin  
348 and Risk of Lower-Extremity Amputation in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*  
349 2019;42(12):2290–7. Doi: 10.2337/dc19-1062.
- 350 26 Ba K, Sow MA, Magne J, Salle L, Lacroix P, Chastaingt L, Aboyans V. Risk of amputation under  
351 diuretics in patients with or at risk of lower extremity arterial disease: A systematic review and  
352 meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2023 Jun-Jul;116(6-7):357–363. doi:  
353 10.1016/j.acvd.2023.04.002. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37150644.



*Diuretics and risk of amputation in diabetes*

354

355 **Figure 1.** Flowchart of patients' selection

356 *MALEs : Major Adverse Lower Limb Events*

357 **Figure 2.** Kaplan-Meier curve describing MALEs occurrence according to diuretics. **Panel A** – All

358 diuretics, **Panel B** – Loop diuretics, **Panel C** – Thiazide diuretics, **Panel D** – Potassium sparing

359 diuretics

360 **Figure 3.** Forest plot of stratified analysis evaluating diuretics effects on MALEs between different

361 sub-groups of co-variables studied and interaction test.

362 *ABI : ankle-brachial index*

363 *MVD : microvascular disease*

364 **Figure 4.** Kaplan Meier curve describing amputation's occurrence according to all diuretic

**Figure 1.** Flowchart of patients' selection

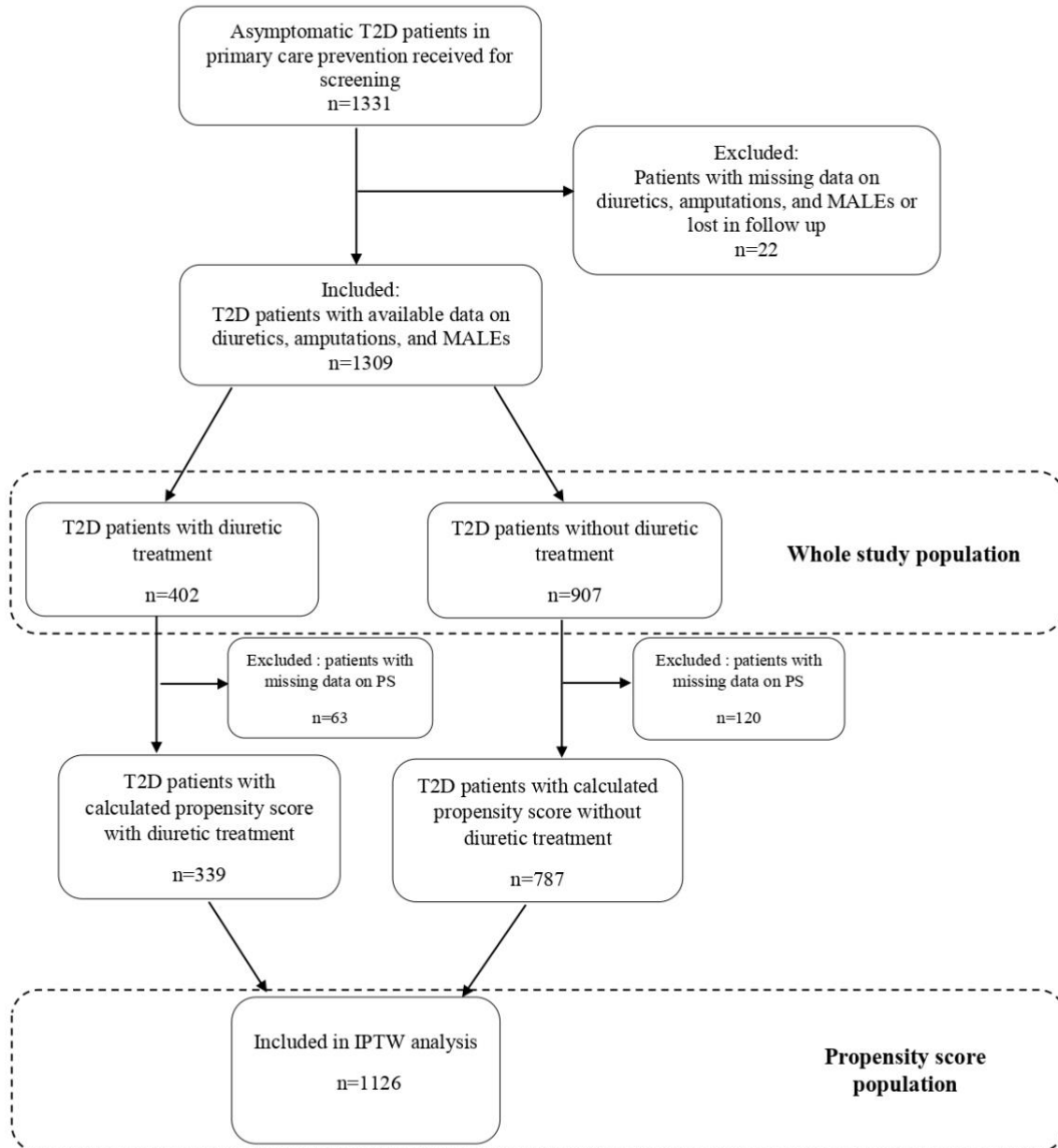


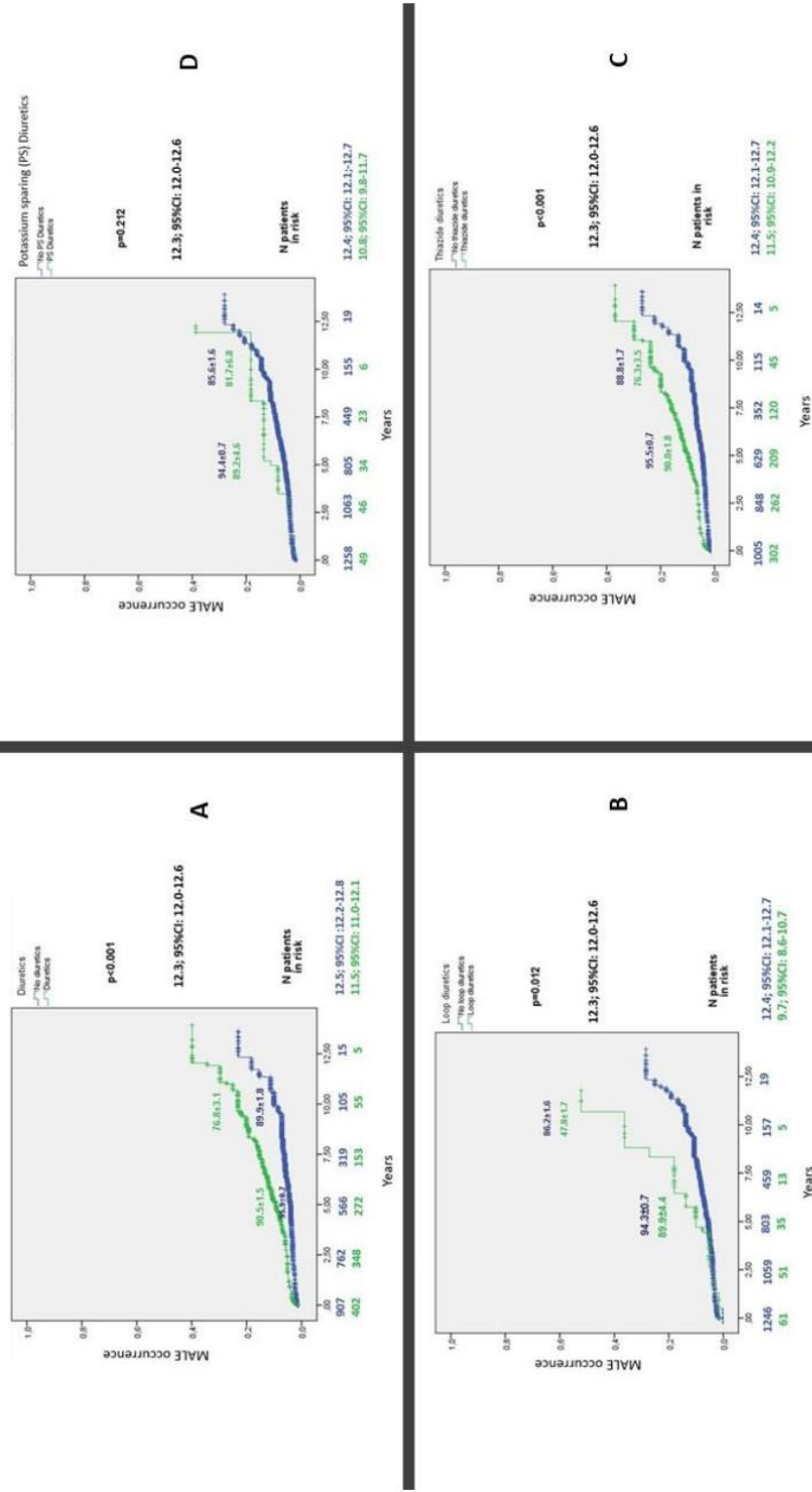
Figure 2: Kaplan-Meier curve describing MALEs occurrence according to all diuretics

A: all diuretics

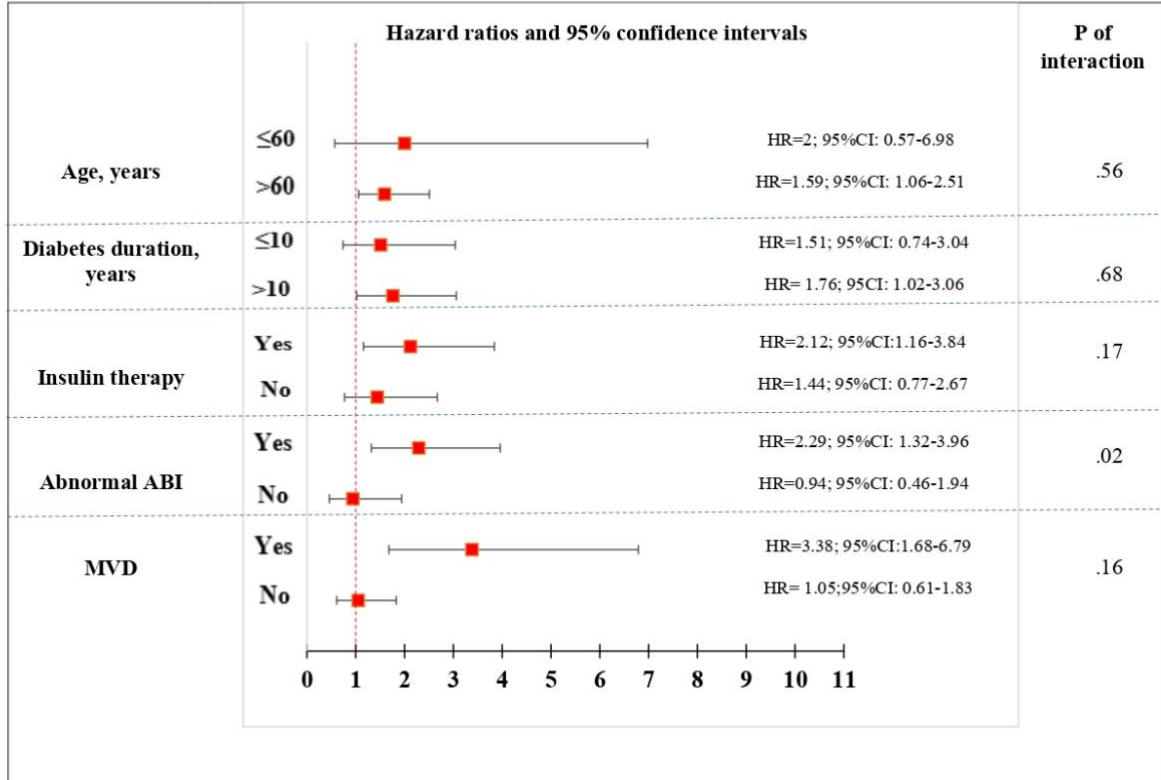
B: loop diuretics

C: thiazide diuretics

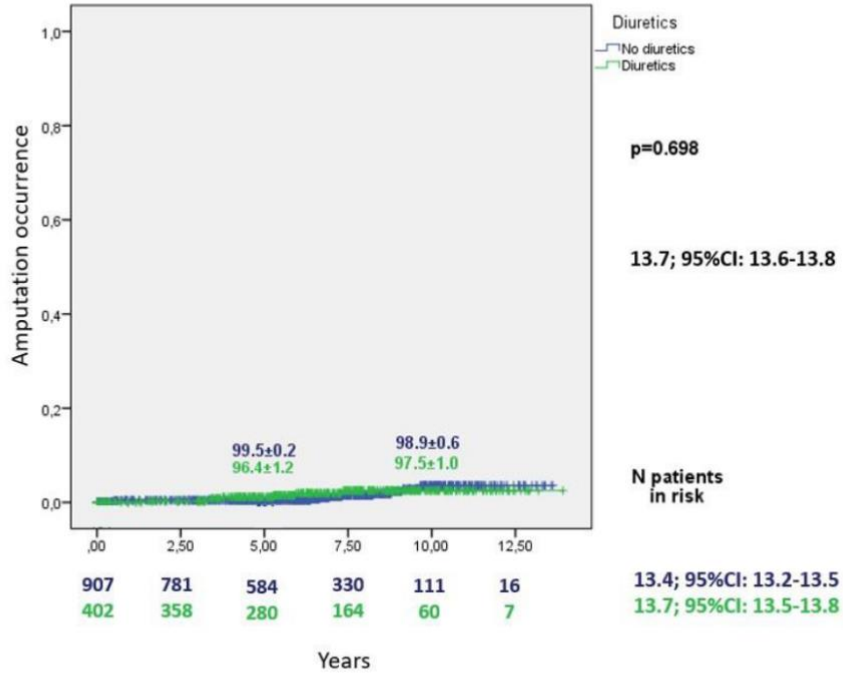
D: potassium sparing diuretics



**Figure 3.** Forest plot of stratified analysis evaluating diuretics effects on MALEs between different sub-groups of co-variables studied and interaction test.



**Figure 4.** Kaplan Meier curve describing amputation's occurrence according to all diuretics.



**Table 1.** Characteristics of study population and comparison of patients with and without diuretics.

Variables	Total population (n=1309)	With diuretics (n=402, 30.2%)	Without diuretics (n=907, 68.1%)	p-values
Male sex, n (%)	657 (49.4)	196 (48.8)	449 (49.5)	.80
Age, years	59.5 ±10.7	63.0 ±10.0	58.1 ±10.6	<.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	32.4 ±7.4	34.6 ±7.82	31.6 ±7.10	<.001
Waist, cm	110.4 ±15.39	115.1 ±15.49	108.6 ±14.91	<.001
Smoking, n (%)				
Current Smokers	272 (20.4)	58 (14.9)	208 (23.5)	
Past smokers	420 (31.6)	137 (34.9)	277 (30.6)	.002
Non-smokers	628 (47.2)	203 (51.0)	416 (46.2)	
Diabetes duration, years	9.1 ±8.5	10.5 ±9.2	8.6 ±8.2	<.001
Dyslipidemia	873 (65.6)	280 (70.4)	583 (65.3)	.074
Hypertension, n (%)	830 (62.4)	366 (91.3)	455 (50.3)	<.001
Family CVD history, n (%)	324 (24.3)	101 (25.4)	215 (23.9)	.56
Retinopathy, n (%)	178 (13.4)	65 (16.2)	113 (12.5)	.071
Nephropathy, n (%)	237 (17.8)	110 (46.4)	126 (53.2)	<.001
Neuropathy, n (%)	102 (7.7)	28 (7.0)	72 (7.9)	.54
Microvascular disease, n (%)	413 (31.0)	167 (40.4)	243 (58.8)	<.001
Atrial fibrillation, n (%)	53 (4.0)	24 (6.0)	28 (3.1)	.014
OSAS, n (%)	283 (21.3)	108 (26.9)	173 (19.1)	.002
Heart rate, batt/min	80.4 ±12.8	79.0 ±12.8	80.9 ±12.8	.009
HbA1C, %	8.0 ±1.93	7.9 ±1.74	8.0 ±2.00	.87
TC, mg/dL	180 ±45	180 ±49	180 ±43	.49
HDL-C, mmol/L	0.5 ±0.14	0.4 ±0.13	0.5 ±0.15	.99
LDL-C, mmol/L	1.0 ±0.36	1.0 ±0.38	1.0 ±0.35	.048
Triglycerides, mmol/L	1.7 ±1.08	1.7 ±1.04	1.7 ±1.09	.074
Insulin, n (%)	412 (31.0)	141 (35.3)	271 (30.1)	.068
Metformin, n (%)	977 (73.4)	292 (72.8)	685 (76.1)	.20
Other antidiabetic, n (%)	867 (65.1)	262 (65.3)	605 (67.2)	.50
Antiplatelets, n (%)	301 (22.6)	113 (37.5)	188 (62.4)	.004
Betablockers, n (%)	238 (17.9)	113 (28.1)	125 (13.9)	<.001
ACE inhibitors, n (%)	228 (17.1)	107 (26.6)	121 (13.4)	<.001
ARB, n (%)	546 (41.0)	255 (63.4)	291 (32.3)	<.001
CCB, n (%)	295 (22.2)	154 (38.3)	141 (15.7)	<.001
Loop diuretics, n (%)	62 (4.7)	62 (15.4)	0 (0.0)	<.001
Thiazide diuretics, n (%)	303 (22.8)	303 (75.4)	0 (0.0)	<.001
Potassium sparing diuretics, n (%)	50 (3.8)	50 (12.4)	0 (0.0)	<.001
Statins, n (%)	742 (55.7)	250 (62.3)	492 (54.6)	.009
ABI	1.11 ±0.20	1.11 ±0.21	1.11 ±0.19	.82
Abnormal ABI*	204 (15.6)	71 (24.6)	133 (63.9)	.12

All data are percentages, means and standard deviations. ABI: Ankle-Brachial Index; ACE: Angiotensin conversion enzyme; ARB: Angiotensin receptor blockers; BMI: Body Mass Index; CCB: Calcium channel blockers; CVD: Cardiovascular disease; HbA1C: Glycated hemoglobin; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome; TC: Total cholesterol; \*Abnormal ABI: ABI <0.90 or >1.40

**Table 2. Predictive factors of diuretic use**

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
Age (yr)	1.03	1.01-1.05	<.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.07	1.04-1.09	<.001
Smoking	0.95	0.63-1.41	.80
Diabetes duration (yr)	1.01	0.98-1.03	.45
Dyslipidemia	0.87	0.62-1.20	.39
Hypertension	8.82	5.76-13.49	<.001
Microvascular disease	1.50	1.10-2.05	.010
Atrial fibrillation	0.68	0.32-1.41	.30
OSAS	0.96	0.67-1.38	.82
Insulin	1.05	0.75-1.46	.77
Abnormal ABI*	1.17	0.79-1.70	.82

All data are OR: Odds Ratios and 95%CI: 95% Confidence Interval. ABI: Ankle-Brachial Index; BMI: Body mass index; OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome. \*Abnormal ABI: ABI < 0.90 or >1.40

**Table 3.** Cox regression model of association between patients' characteristics and MALEs.

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	p-values	HR	95% CI	p-values
Male sex, n (%)	1.88	1.30-2.73	.001	1.92	1.26-2.93	.002
Age, years	1.05	1.03-1.07	<.001	1.04	1.02-1.06	<.001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.99	0.97-1.02	.91	-	-	-
Waist, cm	1.00	0.99-1.01	.35	-	-	-
Current Smokers, n (%)	1.45	1.10-1.62	.007	-	-	-
Diabetes duration, years	1.02	1.01-1.04	.032	-	-	-
Dyslipidemia	1.16	0.78-1.73	.45	-	-	-
Hypertension, n (%)	2.29	1.47-3.59	<.001	-	-	-
Family CVD history, n (%)	0.61	0.37-1.98	.043	-	-	-
Microvascular diseases, n (%)	2.85	1.98-4.09	<.001	1.93	1.28-2.92	.002
Atrial fibrillation, n (%)	2.03	1.03-4.01	.041	-	-	-
OSAS, n (%)	0.95	0.62-1.45	.82	-	-	-
Heart rate, batt/min	0.99	0.97-1.00	.43	-	-	-
HbA1C, %	1.09	0.99-1.20	.077	-	-	-
TC, mmol/L	1.28	0.83-1.95	.26	-	-	-
HDL-C, mmol/L	1.41	0.39-5.02	.59	-	-	-
LDL-C, mmol/L	1.16	0.66-2.05	.59	-	-	-
Triglycerides, mmol/L	1.11	0.93-1.32	.24	-	-	-
Insulin, n (%)	1.89	1.32-2.72	<.001	1.53	1.03-2.28	.033
Metformin, n (%)	0.58	0.40-0.85	.005	-	-	-
Other antidiabetic, n (%)	0.85	0.58-1.24	.39	-	-	-
Antiplatelets, n (%)	1.84	1.26-2.67	.001	-	-	-
Betablockers, n (%)	1.34	0.87-2.05	.18	-	-	-
ACE inhibitors, n (%)	1.68	1.12-2.54	.011	-	-	-
ARB, n (%)	1.44	1.00-2.06	.048	-	-	-
CCB, n (%)	1.56	1.05-2.29	.024	-	-	-
Statins, n (%)	1.44	0.99-2.11	.056	-	-	-
Abnormal ABI, n (%)	3.03	2.05-4.48	<.001	2.11	1.39-3.21	<.001

All data are percentages, means and standard deviations. ABI: Ankle-Brachial Index; ACE: Angiotensin conversion enzyme; ARB: Angiotensin receptor blockers; BMI: Body Mass Index; CCB: Calcium channel blockers; CVD: Cardiovascular disease; HbA1C: Glycated hemoglobin; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome; TC: Total cholesterol; \*Abnormal ABI: ABI <0.90 or >1.40



#### **Annexe 4. Abréviations**

AA : Acide Acétylsalicylique

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

AHA : American Heart Association

AMI : artériopathie des membres inférieurs

DT2 : Diabète de type 2

ESC : European Society of Cardiology

Gla : protéine Gamma-carboxyglutamique

HDL : High Density Lipoprotein

IEC/ARA2 : inhibiteur de l'enzyme de conversion/anatagoniste des récepteurs de l'angiotensine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPS : Index de Pression Systolique

ISGLT2 : Inhibiteur du Sodium Glucose Transporteur 2

LDL : Low Density Lipoprotein

MAC : médiacalcose

MACE : Major Adverse Cardiovascular Event

MALE : Major Adverse Lower Limb Event

PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

## Artériopathie des membres inférieurs chez le patient vivant avec un diabète de type 2 : marqueurs du risque et impact des thérapeutiques

Malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge de la maladie cardio-vasculaire, celle-ci reste la première cause de mortalité chez le sujet vivant avec un diabète de type 2 (DT2). Cependant, l'artériopathie des membres inférieurs reste sous-diagnostiquée et sous-traitée alors que le diabète expose à des formes plus atypiques, plus précoces et plus graves. Chez le sujet porteur de DT2, la mesure de l'index de pression systolique (IPS), l'outil de dépistage validé, peut être pris en défaut en raison de la présence de médiacalcose (MAC). Dans une population de 1119 sujets porteurs de DT2 asymptomatiques, nous avons montré que la présence de MAC détectée échographiquement était un facteur associé à la survenue des événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) et des événements artériels périphériques (MALE) de façon indépendante de l'IPS. Sur l'ensemble de la cohorte, la présence de MAC apparaît être un marqueur de risque plus robuste que l'IPS élevé, souvent utilisé comme un équivalent de MAC. Au-delà du dépistage et de l'estimation du risque, nous nous sommes intéressés à l'impact de différentes thérapeutiques sur le risque artériel périphérique du patient vivant avec un DT2. L'arrivée sur le marché de la classe des inhibiteurs du SGLT2 a relancé le débat sur le lien diurétiques et risque artériel périphérique. Notre méta-analyse effectuée sur 5 études a démontré une augmentation significative du risque d'amputation associé à l'utilisation de diurétiques (OR=1,73, p<0,001). Nous avons par la suite effectué une étude rétrospective et observationnelle chez 1309 sujets vivant avec un DT2. En analyse multivariée, les diurétiques étaient significativement associés à la survenue du MALE, après ajustement sur le score de propension (aHR=1,66 ; 1,08-2,56, p=0,020) et pondération inverse de probabilité du traitement (aHR=1,76 ; 1,67-1,84, p<0,001). En analyse en sous-groupe, le risque de MALE sous diurétique était significativement augmenté en cas d'IPS anormal (<0,90 ou 1,40) (aHR=2,29, p d'interaction=0,02), sous diurétiques de l'anse ou thiazidiques mais pas sous diurétiques épargneurs de potassium. La troisième partie du travail a porté sur l'étude du registre XATOA chez le sujet porteur de diabète. L'essai COMPASS a montré le bénéfice d'un traitement combiné anti-agrégation plaquettaire et rivaroxaban (2.5mg 2 fois par jour) sur les MACE et les MALE chez des sujets porteurs de maladie cardio-vasculaire. Ces résultats ont été confirmés par les données de vraie vie du registre XATOA. Les situations d'initiation d'une double inhibition étaient identiques entre les patients diabétiques et non diabétiques. Le bénéfice sur le MACE et le MALE était superposable à celui observé dans l'essai COMPASS. L'ensemble de notre travail a donc mis en lumière la nécessité d'évaluer le risque artériel périphérique chez le sujet vivant avec un DT2, d'utiliser les outils appropriés à son évaluation et de définir les thérapeutiques adaptées au niveau de risque.

Mots-clés : Diabète de type 2, artériopathie des membres inférieurs, anticoagulant, médiacalcose, événements artériels périphériques, diurétiques

## Peripheral artery disease in patients living with Type II Diabetes : risk markers and impact of therapeutics

Despite diagnostic and therapeutic advances in the management of cardiovascular disease, it remains the leading cause of mortality in people living with type 2 diabetes (T2D). While coronary artery disease is increasingly screened for and managed optimally, peripheral artery disease remains underdiagnosed and undertreated, despite diabetes predisposes to more atypical, earlier, and severe forms. In individuals with T2D, the measurement of the ankle-brachial index (ABI), a validated screening tool, may be biased due to the presence of medial arterial calcification (MAC). In a population of 1119 asymptomatic patients with T2D, we demonstrated that the presence of ultrasound-detected MAC was independently associated with the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and Major Adverse Lower limb Events (MALE), regardless of the ABI. In the entire cohort, MAC appears as a better risk predictor than high ABI, often considered as a proxy for MAC. Beyond screening and risk estimation, we investigated the impact of different therapies on the peripheral arterial risk of patients living with T2D. The introduction of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, with proven cardio-renal protective effects, re-launched the debate on the link between diuretics and peripheral arterial risk. Our group's meta-analysis highlighted the need to expand literature. Among the 5 included studies, we showed a significant increase in the risk of amputation associated with diuretic use (OR=1.73, p<0.001). Subsequently, we conducted a retrospective observational study involving 1309 patients with T2D. In multivariable analysis, diuretics were significantly associated with the occurrence of MALE after adjustment for propensity score (aHR=1.66; 1.08-2.56, p=0.020) and inverse probability of treatment weighting analysis (aHR=1.76; 1.67-1.84, p<0.001). We identified at-risk profiles with diuretics treatment. In subgroup analysis, the risk of MALE with diuretics was significantly increased with abnormal ABI (<0.90 or 1.40) (aHR=2.29, interaction p=0.02). Loop or thiazide diuretics were associated with an increased risk, but not potassium-sparing diuretics. The third part of the work focused on the XATOA registry in patients with diabetes. The COMPASS trial demonstrated the benefit of double antithrombotic therapy (aspirin and rivaroxaban 2.5mg twice daily) on MACE and MALE in patients with stable cardiovascular disease. The results of this randomized controlled trial were confirmed by real-life data from the XATOA registry. The decisions that drive to double antithrombotic therapy prescription were comparable between diabetic and non diabetic patients. The benefit on MACE and MALE was similar to that observed in the COMPASS trial.

Our work highlights the need to assess peripheral arterial risk in people with T2D, use appropriate assessment tools and define therapies suited to the level of risk.

Keywords : type 2 diabetes, peripheral artery disease, anticoagulant, medial artery calcification, MALE, diuretics

