

Paris, le 09 mai 2017-05-09

Professeur Bruno VERGÈS

Professeur Pierre FONTAINE

Monsieur le Président du conseil scientifique de la Société Francophone du Diabète,

Monsieur le Président de la Société Francophone du Diabète,

Je remercie la Société Francophone du Diabète de m'avoir accordé une allocation de recherche clinique qui a permis de financer, en partie, mon séjour scientifique à Sydney en Australie entre septembre 2015 et septembre 2016. J'ai travaillé sur les complications vasculaires périphériques du diabète de type 2 dans les études ADVANCE et ADVANCE-ON. Vous trouvez ci-dessous un résumé des principaux résultats de ce travail, ainsi qu'une copie de chacune des 3 publications.

Les complications vasculaires périphériques liées au diabète représentent un problème majeur de santé publique. Elles sont les principales causes d'amputations non traumatiques (1; 2). Elles sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale (3-5). Elles génèrent un coût économique considérable nécessitant des hospitalisations longues et itératives, complétées par des soins coûteux en ambulatoire (6; 7). Elles peuvent être responsables de séquelles invalidantes, d'états dépressifs, et d'altération de la qualité de vie, engendrant ainsi des difficultés sociales et professionnelles (8; 9). Malgré leur gravité, les complications vasculaires périphériques du diabète sont insuffisamment étudiées, particulièrement dans les grandes études d'intervention (10).

L'étude ADVANCE est une étude interventionnelle, multicentrique, internationale dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt d'un contrôle strict de la glycémie et de la pression artérielle dans la prévention des événements micro- et macrovasculaires majeurs. Dans cette large étude, 11 140 patients diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 65 ans, avec au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire, ont été randomisés en double aveugle, en 2 bras parallèles selon un plan factoriel et ont subi une double randomisation : (i) une dose fixe de perindopril (4 mg) et indapamide (1,25 mg), *versus* placebo ; (ii) Gliclazide LM 30 mg associé aux autres traitements hypoglycémiants afin d'obtenir un équilibre glycémique strict ($HbA1c \leq 6,5\%$), *versus* un traitement hypoglycémiant standard basé sur les recommandations locales de chaque centre. La durée moyenne du suivi a été de 4,4 (étude pression artérielle) et 5,0 années (étude contrôle strict de la glycémie). Le critère de jugement primaire a été défini par un critère composite d'événements macrovasculaires et microvasculaires (11-13). Lors du suivi, 620 (5,8 %) participants ont développé un nouvel événement vasculaire périphérique (ulcère chronique, amputation, recours à une procédure de revascularisation périphérique, ou décès secondaire à une maladie vasculaire périphérique). Cette incidence était légèrement plus faible, mais non significative statistiquement, chez les participants bénéficiant d'un contrôle strict de la glycémie en comparaison à ceux du groupe du traitement antidiabétique standard. Nous avons observé une association indépendante entre un antécédent de maladie microvasculaire à l'inclusion (macroalbuminurie ou rétinopathie) et le risque de développer un événement vasculaire périphérique pendant le suivi (14). De façon intéressante, la maladie microvasculaire était associée avec l'atteinte distale (définie par une ulcération ou une amputation) tandis que la maladie macrovasculaire était associée à l'atteinte proximale (définie par le recours à une procédure de revascularisation périphérique). Nous n'avons pas observé d'interaction entre ces associations et les bras de randomisation de l'essai ADVANCE. Dans l'étude de suivi observationnel ADVANCE-ON, un antécédent de maladie

vasculaire périphérique à l'inclusion était associé à un risque de mortalité et d'événement macrovasculaire, ainsi qu'un risque élevé de rétinopathie pendant les 10 ans de suivi total, mais pas avec le risque de développer une insuffisance rénale terminale ou de décès secondaire à une maladie rénale chronique (15). Il est probable que les patients avec un antécédent de maladie vasculaire périphérique à l'inclusion avaient un pronostic péjoratif, et que de ce fait ils n'ont pas pu survivre au stade d'insuffisance rénale terminale. Enfin, nous avons observé que l'absence de pouls périphériques (pédieux ou tibial postérieur) à l'inclusion était un facteur de risque indépendant d'évènements micro- et macrovasculaires et de mortalité cardiovasculaire et de toutes causes lors du suivi, avec un effet dose-réponse : plus le nombre de pouls périphériques absents est élevé plus fort est le risque d'évènements vasculaires majeurs (16). La prédiction des évènements majeurs était optimisée de façon indépendante et significative après l'addition de l'absence de pouls périphériques à l'inclusion aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.

Kamel Mohammedi

Service de diabétologie, endocrinologie, Nutrition

APHP, Hôpital Bichat, Paris

Références

1. Resnick HE, et al. Incidence of lower-extremity amputation in American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes care* 2004;27:1885-1891
2. Fosse S, et al. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009;26:391-396
3. Norman PE, et al. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes care* 2006;29:575-580
4. Dormandy JA, et al. Impact of peripheral arterial disease in patients with diabetes--results from PROactive (PROactive 11). *Atherosclerosis* 2009;202:272-281
5. Abbott JD, et al. Ankle-brachial index and cardiovascular outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes trial. *American heart journal* 2012;164:585-590 e584
6. Mahoney EM, et al. Vascular hospitalization rates and costs in patients with peripheral artery disease in the United States. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:642-651
7. Malyar N, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *European heart journal* 2013;34:2706-2714
8. Stauber S, et al. Psychosocial outcome in cardiovascular rehabilitation of peripheral artery disease and coronary artery disease patients. *Vascular medicine* 2013;18:257-262
9. Marrett E, et al. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health and quality of life outcomes* 2013;11:175
10. Armstrong DG, et al. Mind the gap: disparity between research funding and costs of care for diabetic foot ulcers. *Diabetes care* 2013;36:1815-1817
11. Patel A, 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* 2007;370:829-840
12. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease--preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001;44:1118-1120
13. Patel A, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358:2560-2572
14. Mohammedi K, et al. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016;39:1796-1803
15. Mohammedi K, 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* 2016;15:129
16. Mohammedi K, et al. Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2016;39:2270-2277