



**HAL**  
open science

# Relation entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et le risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs majeure chez les patients diabétiques de type 2

Ninon Foussard

## ► To cite this version:

Ninon Foussard. Relation entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et le risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs majeure chez les patients diabétiques de type 2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03202237

**HAL Id: dumas-03202237**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03202237>**

Submitted on 19 Apr 2021

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2021

Thèse n°3002

THÈSE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Ninon FOUSSARD

Née le 07 avril 1993 à Chambray-Lès-Tours (37)

Le 05 février 2021

**Relation entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et le risque  
de développer une artériopathie oblitérante des membres  
inférieurs majeure chez les patients diabétiques de type 2**

Sous la direction de Monsieur le Professeur Kamel MOHAMMEDI

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL  
Madame la Professeure Ariane SULTAN  
Madame la Professeure Marie-Noëlle DELYFER  
Monsieur le Professeur Éric DUCASSE  
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU  
Monsieur le Docteur Yann PUCHEU

Président  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Examineur  
Examineur

## REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur MOHAMMEDI**, pour votre investissement et votre immense soutien tout au long de cette thèse. Pour incarner un exemple de rigueur dans votre exercice de la médecine et dans la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma grande admiration et de ma profonde reconnaissance.

À **Monsieur le Professeur RIGALLEAU**, pour la richesse de votre enseignement et votre patience inestimable lors de la réalisation de mon mémoire. Pour avoir été le premier à me faire découvrir et apprécier le monde de la diabétologie et de la recherche. Pour m'avoir fait trouver un véritable sens à mon internat et donné envie de suivre votre exemple. Soyez assuré de ma profonde admiration et de ma gratitude.

À **Monsieur le Professeur COUFFINHAL**, pour m'avoir permis de travailler dans votre service de cardiologie et dans votre équipe INSERM. Pour les enseignements que j'en ai tiré, votre grande disponibilité et vos précieux conseils. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

À **Monsieur le Docteur PUCHEU**, pour avoir accompagné avec patience et pédagogie ma découverte de l'échographie. Ce fut un plaisir de dopplériser à tes côtés. Merci d'avoir accepté de partager ton expertise cardiologique en jugeant ce travail. Sois assuré de ma reconnaissance.

À **Madame la Professeure SULTAN**, pour avoir apporté votre expertise dans l'élaboration de cette thèse et avoir accepté d'en juger l'intérêt scientifique. Soyez assurée de ma grande considération.

À **Madame la Professeure DELYFER**, pour avoir accordé votre intérêt à ce travail en acceptant de le juger. Je vous prie de croire en l'expression de mon profond respect.

À **Monsieur le Professeur DUCASSE**, pour avoir accepté de juger ce travail. Je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

Aux Professeurs **Samy HADJADJ**, **Michel MARRE**, **Ronan ROUSSEL**, **Pierre-Jean SAULNIER**, **Fabrice SCHNEIDER** et **Gilberto VELHO**, aux Docteurs **Laurence BAILLET-BLANCO**, **Marie MONLUN**, **Louis POTIER**, **Stéphanie RAGOT** et à **Madame Elise GAND** pour leur aide dans l'élaboration de ce travail.

À **Monsieur le Professeur TABARIN**, pour votre immense savoir en endocrinologie et pour avoir déclenché mon envie d'effectuer un master 2.

À **Madame la Professeure GATTA-CHÉRIFI**, pour votre enseignement et pour avoir encadré mes premiers pas d'interne.

Au **Professeur Hubert Lardy**,  
Pour la réparation.  
Et la vocation...

## ABSTRACT

**Introduction.** Des études antérieures ont rapporté un lien entre la rétinopathie diabétique (RD) et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), mais le rôle des facteurs de risque traditionnels susceptibles de médier cette association reste incertain. Nous avons étudié l'association entre la RD et le risque de développer une AOMI majeure, et l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire sur cette association dans la cohorte prospective SURDIAGENE (SURvie, DIAbète de type 2 et GENétique) de sujets diabétiques de type 2.

**Méthodes.** Un modèle de Cox multi-ajusté a été utilisé pour évaluer le risque d'AOMI majeure (amputation ou revascularisation) pendant le suivi en fonction des stades de RD (absente, non-proliférante, proliférante) à l'inclusion.

**Résultats.** Parmi 1320 participants, 94 personnes (7,1%) développaient une AOMI majeure pendant 7,1 (4,4-10,7) années de suivi, avec un taux d'incidence de 9,6 pour 1000 personnes-années. L'incidence cumulée augmentait avec la sévérité de la RD ( $p < 0,0001$ ; test log-rank). Le risque d'AOMI était significativement plus élevé en cas de RD non-proliférante (HR ajusté 2,31 IC 95% (1,43-3,81);  $p = 0,0006$ ) et de RD proliférante (3,14 (1,40-6,15);  $p = 0,007$ ) versus absence de RD. Aucune hétérogénéité n'était observée dans différents sous-groupes. La RD améliorait l'index statistiques-C (+0,023 IC 95% (0,003-0,044) ;  $p = 0,02$ ), et les tests de reclassification pour le risque d'AOMI majeur à 5 ans : IDI (+0,209 (0,130-0,321) ;  $p < 0,001$ ) et NRI (+0,562 (0,382-0,799);  $p < 0,001$ ).

**Conclusion.** Le risque d'AOMI majeure augmente proportionnellement à la gravité de la RD, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire. La RD a une valeur pronostique significative dans la prédiction de l'AOMI.

**Mots clés :** artériopathie oblitérante des membres inférieurs, rétinopathie diabétique, diabète de type 2, microvasculaire.

**Introduction.** Previous studies reported an association between diabetic retinopathy (DR) and lower-extremity arterial disease (LEAD), but the role of traditional risk factors that may mediate this association remains uncertain. We evaluated the association between DR stages and LEAD, its prognostic value, and the influence of potential contributors to this relationship in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes, SURDIAGENE (SURvival, type 2 DIAbetes and GENetics).

**Methods.** DR was staged at baseline as absent, non-proliferative, or proliferative. A Cox regression model was fitted in order to compute the hazard ratio (95% CI) for major LEAD (lower-limb amputation or revascularization) during follow-up by baseline retinopathy stages.

**Results.** Among 1320 participants without a history of LEAD at baseline, 94 persons (7.1%) developed a major LEAD during a 7.1 (4.4-10.7) year median follow-up (incidence rate 9.6 per 1000 person-years). The LEAD incidence rate (per 1000 person-years) increased as retinopathy worsened ( $p < 0.0001$ ; log-rank test). The risk of LEAD was significantly higher for non-proliferative DR (adjusted HR 2.31 95% CI (1.43-3.81);  $p = 0.0006$ ) and proliferative DR (3.14 (1.40-6.15);  $p = 0.007$ ) versus no DR. No heterogeneity was observed across subgroups. DR enhanced the C statistic (+0.023 [95% CI 0.003–0.044];  $p = 0.02$ ), IDI (+0.209 [0.130-0.321];  $p < 0.001$ ), and NRI (+0.562 [0.382-0.799];  $p < 0.001$ ) values for risk of LEAD, beyond traditional risk factors.

**Conclusions.** An independent dose-response relationship was identified between DR stages and major LEAD. Retinopathy yielded incremental prognostic information for stratifying risk of LEAD, suggesting its usefulness as a predictor of LEAD.

**Keywords :** lower-extremity arterial disease, diabetic retinopathy, type 2 diabetes, microvascular.

## TABLE DES MATIÈRES

ABSTRACT .....	3
GLOSSAIRE.....	5
LISTE DES FIGURES.....	6
INTRODUCTION.....	7
I. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).....	7
1. Épidémiologie de l'AOMI .....	7
2. Retentissement clinique de l'AOMI .....	7
3. Prise en charge de l'AOMI .....	10
4. Physiopathologie de l'AOMI.....	11
II. Rétinopathie diabétique .....	17
1. Épidémiologie de la rétinopathie diabétique.....	17
2. Retentissement clinique de la rétinopathie diabétique.....	17
3. Prise en charge de la rétinopathie diabétique.....	21
4. Physiopathologie de la rétinopathie diabétique .....	22
III. Relation entre rétinopathie diabétique et AOMI .....	23
IV. Objectifs .....	24
ARTICLE .....	25
DISCUSSION .....	48
BIBLIOGRAPHIE .....	52

## GLOSSAIRE

<b>AAO</b>	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
<b>ADVANCE</b>	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation</i>
<b>AGEs</b>	Produits de glycation avancée
<b>AMIR</b>	Anomalies microvasculaires intra-rétiniennes
<b>AOMI</b>	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>ARIC</b>	<i>Atherosclerosis Risk In Communities</i>
<b>DCCT</b>	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
<b>ETDRS</b>	<i>Early Treatment Diabete Retinopathy Study</i>
<b>FINNDIANE</b>	<i>Finnish Diabetic Nephropathy</i>
<b>HbA1C</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HZ</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>IDI</b>	<i>Integrated discrimination index</i>
<b>IPS</b>	Index de pression systolique
<b>LDL-c</b>	LDL-cholestérol
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NRI</b>	<i>Net reclassification index</i>
<b>OCT</b>	Tomographie de cohérence optique
<b>PKc</b>	Protéine Kinase c
<b>ROS</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>SURDIAGENE</b>	Survie, Diabète de Type 2 et Génétique
<b>TcPO2</b>	Pression artérielle transcutanée d'oxygène
<b>UKPDS</b>	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Anatomie des artères des membres inférieurs.....	8
<b>Figure 2</b> : Progression de l'athérosclérose.....	8
<b>Figure 3</b> : Structure du vaisseau .....	12
<b>Figure 4</b> : Plaque d'athérome.....	14
<b>Figure 5</b> : Développement d'une plaque d'athérome.....	14
<b>Figure 6</b> : Dysfonction endothéliale et AOMI.....	16
<b>Figure 7</b> : Anatomie de l'œil.....	19
<b>Figure 8</b> : Lésions de rétinopathie .....	19

# INTRODUCTION

## I. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

### 1. Épidémiologie de l'AOMI

L'Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est la troisième localisation de l'athérosclérose. Problématique majeure de santé publique, elle affecte désormais plus de 200 millions de patients à travers le monde, dont 40 millions de personnes vivant en Europe (1). Sa prévalence augmente de façon endémique, en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, diabète de type 2...) (1). Son pronostic est sévère, dominé par un risque important d'amputation du membre inférieur (2).

Chez les patients atteints de diabète, l'AOMI est 2 à 4 fois plus fréquente (3, 4) et de moins bon pronostic (2,5) : avec un recours plus fréquent à un geste de revascularisation et/ou un risque 5 à 12 fois plus élevé d'amputation de membre inférieur (6).

L'AOMI est également fortement associée à un risque élevé de développer un événement cardiovasculaire ou non-cardiovasculaire majeur et de mortalité. Enfin, elle est responsable d'une détérioration de la qualité de vie et a un impact médico-économique important (1,7-10).

### 2. Retentissement clinique de l'AOMI

#### Anatomie du membre inférieur (figure 1) (11)

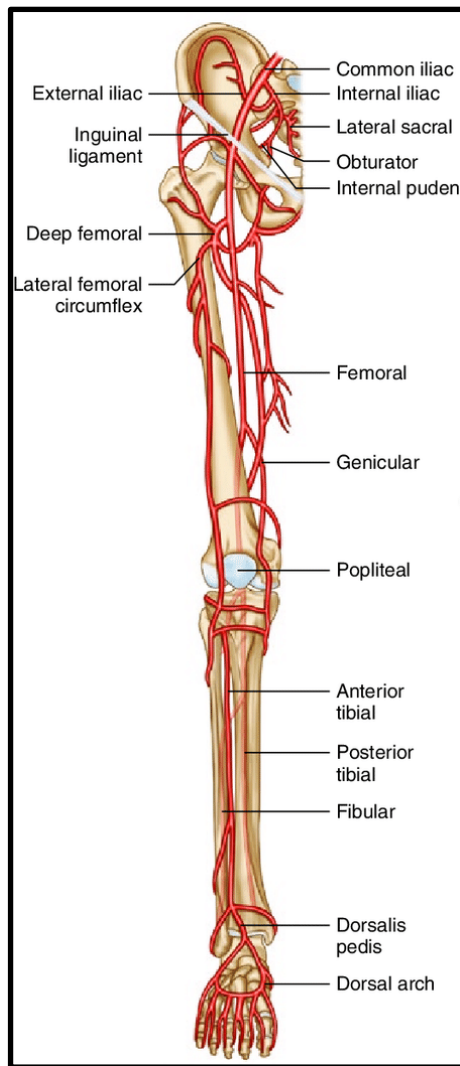
L'aorte abdominale bifurque en artères iliaques primitives droite et gauche, qui se divisent chacune en artères iliaques externes et internes. L'artère iliaque externe passe sous le ligament inguinal pour donner l'artère fémorale commune, qui se divise ensuite en plusieurs artères dont l'artère fémorale superficielle. L'artère fémorale superficielle descend verticalement sur le bord antéro-médial de la cuisse, donnant l'artère poplitée en regard du genou, qui se divise ensuite en 2 branches :

- l'artère tibiale antérieure, qui devient l'artère pédieuse à la face dorsale du pied ;
- le tronc tibio-fibulaire, qui se divise en artère fibulaire et artère tibiale postérieure.

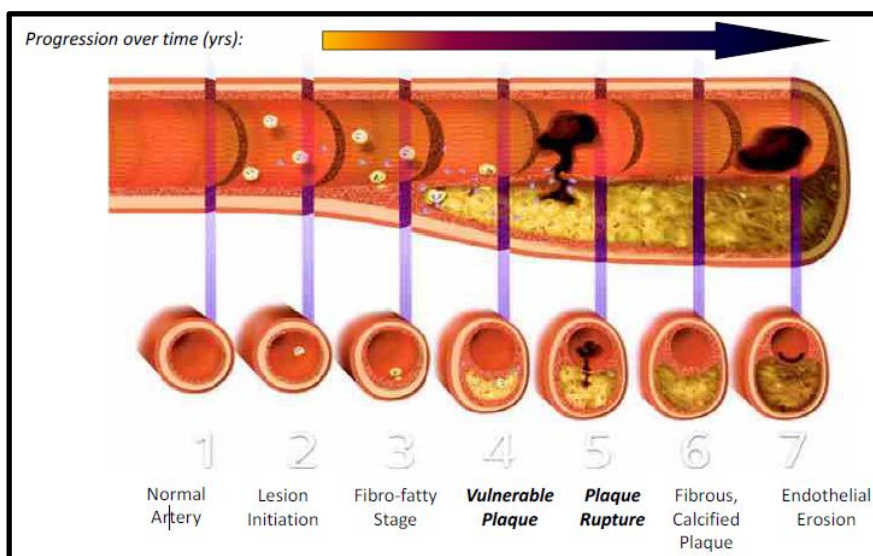
#### Tableau clinique

La progression de l'AOMI est due au développement progressif des lésions d'athérosclérose de ces artères (figure 2) (12) : asymptomatique initialement, les plaques d'athérome non compliquées et modérément sténosantes peuvent ensuite se traduire par une symptomatologie apparaissant à l'effort, puis au repos. Sont également retrouvés une diminution ou une perte d'un pouls, une modification de la chaleur du pied (diminution ou hyperhémie), une pâleur, une diminution de pilosité, une xérose cutanée, un trouble trophique ou un souffle sur un trajet artériel témoignant d'une sténose. Les plaques compliquées peuvent, quant à elles, se traduire par une symptomatologie aigue.





**Figure 1** : Anatomie des artères des membres inférieurs (11)



**Figure 2** : Progression de l'athérosclérose (12)

Ainsi, la première manifestation clinique de l'AOMI est la claudication intermittente, secondaire à l'hypoxie musculaire. Elle se caractérise classiquement par une douleur à type de crampe survenant à la marche, obligeant l'arrêt de l'effort et disparaissant au repos. Avec la progression des lésions et de l'hypoxie tissulaire, cette douleur survient ensuite à partir de distances de plus en plus réduites diminuant la vitesse de marche, jusqu'à être présente au repos en cas d'ischémie critique chronique, stade ultime de l'AOMI. On distingue 4 stades cliniques suivant la classification de Leriche et Fontaine (13) adaptée par Rutherford (14), définis à partir d'un interrogatoire et d'un examen clinique méticuleux :

- Le stade 1 est asymptomatique, il correspond au développement d'une sténose sans retentissement autre que la disparition d'un pouls et la diminution de l'Index de pression systolique (IPS).
- Le stade 2 correspond à une sténose symptomatique à l'effort, se traduisant par une douleur à la marche imposant l'arrêt : la claudication intermittente.
- Le stade 3 est un stade d'ischémie critique (ischémie permanente chronique). Il correspond à la présence d'une sténose responsable de douleurs présentes même à l'état de repos. Ce stade présente un risque évolutif important vers les troubles trophiques.
- Le stade 4 est un stade d'ischémie critique avec douleur de repos associée à la présence de troubles trophiques (nécrose, ulcère artériel, gangrène) depuis au moins 15 jours. La pression artérielle systolique est inférieure à 50 mmHg à la cheville ou à 30 mmHg à l'orteil. Le risque d'amputation est élevé. La TcPO<sub>2</sub> (Pression artérielle transcutanée d'oxygène) est souvent diminuée à ce stade, témoignant d'une atteinte microvasculaire évoluée.

L'AOMI peut se compliquer d'un épisode d'ischémie aiguë, secondaire à un processus embolique (figure 2) (12) ou thrombotique responsable de l'altération brutale de la perfusion artérielle, mettant en jeu la viabilité immédiate du membre. Néanmoins, cette classification étant mal adaptée à l'AOMI des patients diabétiques, il est d'autant plus difficile de repérer des signes d'AOMI en cas de neuropathie diabétique sensitive, pouvant masquer les douleurs ischémiques de claudication intermittente ou de repos.

De plus, l'AOMI du patient diabétique présente quelques particularités. La topographie préférentielle des lésions est sous poplitée, avec des douleurs de claudication plus distales. Son association est fréquente avec la neuropathie diabétique, se traduisant par un caractère asymptomatique ou par la présence de douleur neuropathique associée. L'évolution vers les troubles trophiques est plus rapide, et leurs surinfections fréquentes, avec un taux d'amputation très élevé.

### **3. Prise en charge de l'AOMI**

#### **a. Examens complémentaires**

Les examens complémentaires permettent de confirmer et de quantifier l'ischémie, et de préciser la topographie des lésions.

- La mesure de pression systolique :

Elle est obtenue par sonde doppler placée sur l'artère pédieuse et tibiale postérieure, à l'aide d'un brassard à tension placé à la cheville. En cas d'ischémie critique, la pression artérielle systolique est inférieure à 50mmHg à la cheville.

- L'Index de pression systolique (IPS) :

Les mesures de pression artérielle systolique permettent de mesurer l'IPS, défini comme le rapport de pression artérielle systolique mesurée à la cheville sur la pression artérielle systolique humérale au repos. Un IPS normal n'élimine pas le diagnostic. Il affirme l'artériopathie s'il est inférieur à 0.9 et témoigne de la présence d'une sténose ou d'une occlusion, sans en préjuger la localisation. Le seuil normal de l'IPS selon la Haute Autorité en Santé est compris entre 0,9 et 1,3 (15). Il peut être sensibilisé après effort : l'effondrement des pressions après effort traduit une sténose artérielle. Chez le patient diabétique, la présence d'une médiacalose peut le surestimer (16). Sa mesure est recommandée en cas de claudication intermittente, de diminution ou d'abolition des pouls, de troubles trophiques (17) ou en cas de dépistage lors d'un bilan d'extension chez un patient asymptomatique, mais en prévention cardio-vasculaire secondaire ou à haut risque cardio-vasculaire.

- La mesure de la pression artérielle systolique à l'orteil :

Elle est obtenue grâce à un brassard adapté et par pléthysmographie. En cas d'ischémie critique, la pression artérielle systolique à l'orteil est inférieure à 30 mmHg.

- La Pression partielle d'oxygène par voie transcutanée (TcPO2) :

Elle est diminuée dès le stade 2. Elle fait prévoir la non-cicatrisation spontanée d'un trouble trophique ou peut faire discuter une amputation si elle est inférieure à 30 mmHg.

- L'échographie Doppler :

Il s'agit de la technique considérée comme le gold standard, elle localise les lésions et détecte les perturbations hémodynamiques induites par les sténoses. En revanche, cet examen est opérateur-dépendant, nécessitant la collaboration avec des équipes bien entraînées. La quantification de la sténose repose sur des critères vélocimétriques. Pour une sténose  $\geq 70\%$ , l'amortissement et la démodulation du flux d'aval sont analysés qualitativement sur la courbe doppler en aval de la lésion. Pour une occlusion, le diagnostic repose sur la présence de matériel intra-luminal, l'absence ou la démodulation du signal doppler pulsé en aval, et sur la modification de l'aspect du spectre doppler en amont.

## **b. Traitements**

La prise en charge de l'AOMI est complexe et multidisciplinaire (15), nécessitant un contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, tabagisme). En cas de claudication intermittente, une réadaptation à la marche est proposée pour améliorer le statut fonctionnel. Compte tenu du risque élevé d'amputation, une revascularisation (voie endovasculaire ou chirurgicale) est surtout réservée aux stades d'ischémie critique (stades 3 et 4) avec lésions iliaques ou fémoro-poplitées menaçantes. Elle est parfois envisagée au stade d'ischémie d'effort, lorsque les lésions restent invalidantes malgré un traitement médical bien conduit.

L'ischémie aigue nécessite une prise en charge chirurgicale en urgence et un traitement antithrombotique par héparine à dose curative. En cas de lésions tissulaires irréversibles ou inaccessibles à un geste de revascularisation, l'amputation peut s'avérer nécessaire, particulièrement en cas de surinfection réfractaire au traitement médical. L'amputation peut être réalisée au niveau d'un orteil, en trans-métatarsien (considérée comme mineure), trans-tibial ou trans-fémoral (majeure).

Ainsi, si les progrès récents en matière de traitement médical et de chirurgie de revascularisation ont permis d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients, les résultats restent inconstants et la nécessité de recourir à une amputation majeure reste importante, d'où l'intérêt de dégager des facteurs pronostics qui permettraient d'identifier les patients diabétiques à haut risque d'AOMI.

## **4. Physiopathologie de l'AOMI**

Atteignant les artères de gros et de moyens calibres des membres inférieurs, l'AOMI est une localisation fréquente de l'athérosclérose et appartient aux complications macrovasculaires du diabète. Elle se caractérise par le développement d'une obstruction chronique, partielle ou complète, d'une ou de plusieurs artères (3), réduisant progressivement le flux artériel et aboutissant à une hypoxie des tissus d'aval.

### **Structure du vaisseau (figure 3) (12) :**

La vascularisation de la paroi est assurée par un réseau capillaire de vasa vasorum. Cette paroi comprend trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice.

- L'intima est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales.
- La média est constituée de cellules musculaires lisses au sein d'une matrice extracellulaire. Son organisation dépend du type d'artère. Ces cellules musculaires lisses jouent un rôle sur le diamètre vasculaire par leurs propriétés contractiles (18). Elles possèdent également une capacité de synthèse des composants de la paroi vasculaire, phénotype dont le rôle est majeur dans le développement de l'athérosclérose.
- L'adventice, couche périphérique externe, est constituée de fibroblastes, de fibres de collagène et de fibres élastiques, et possède une fonction d'innervation et de vascularisation de la paroi artérielle.

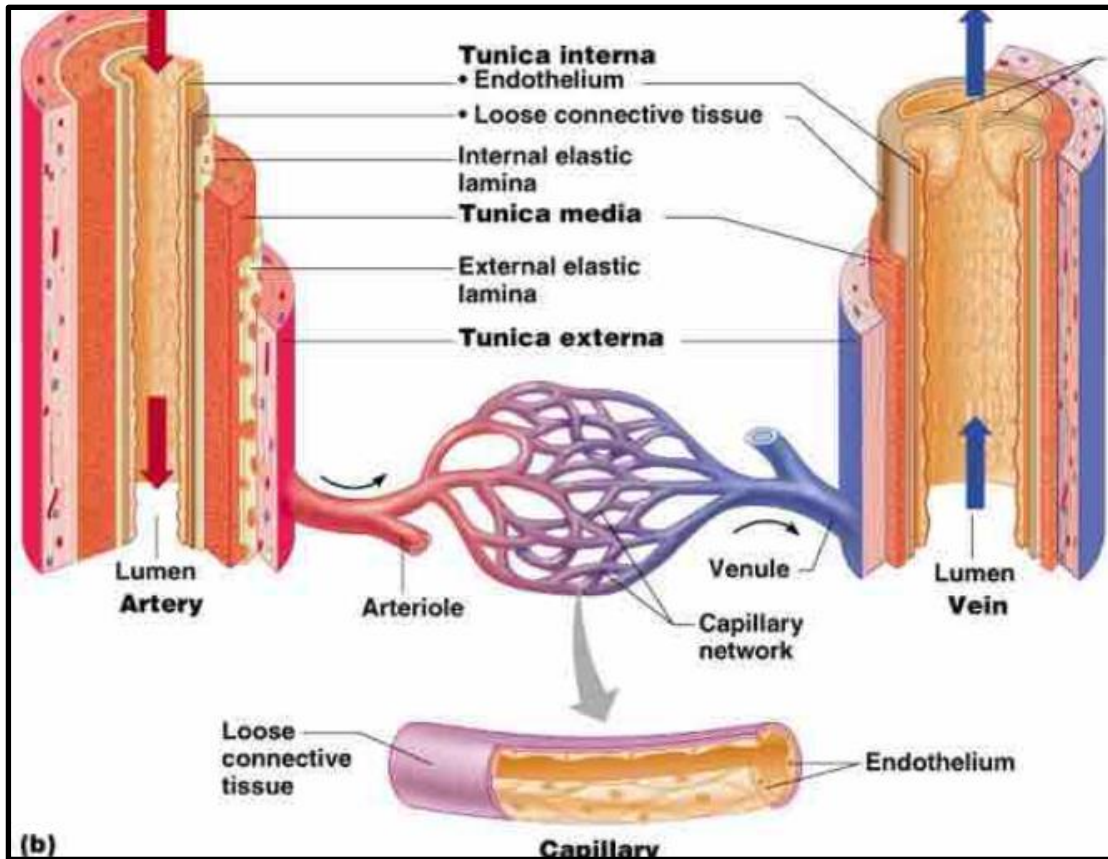


Figure 3 : Structure du vaisseau (12)

### Développement d'une plaque d'athérome :

Une plaque d'athérome (figure 4) (12) se constitue d'un centre lipidique au sein d'un tissu inflammatoire, le tout recouvert d'une chape fibreuse. Favorisée par la dysfonction des cellules endothéliales, l'accumulation de molécules de LDL-cholestérol (LDL-c) oxydées dans l'espace sous-endothélial déclenche une réaction inflammatoire auto-entretenu et l'activation des cellules endothéliales (c'est-à-dire l'expression par la cellule endothéliale de molécules d'adhésion aux cellules inflammatoires et aux plaquettes), déclenchant le chimiotactisme de monocytes plasmatiques. Ces monocytes pénètrent alors l'endothélium, se transforment en macrophages et internalisent le LDL-c.

Sous l'action de facteurs inflammatoires et de croissance, les cellules musculaires lisses de la média acquièrent une fonction de migration vers l'intima puis synthétisent dans l'intima, à proximité des macrophages, des constituants de matrice extra-cellulaire, concourant ainsi au développement de la chape fibreuse de la plaque d'athérome dans l'espace sous endothélial (figure 5) (19).

En présence de facteurs de risque cardio-vasculaire, dont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle, ce processus est accéléré et amplifié (figure 6).

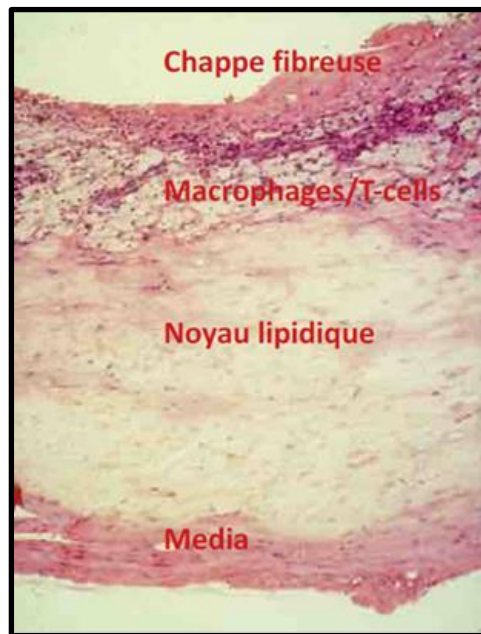


Figure 4 : Plaque d'athérome (12)

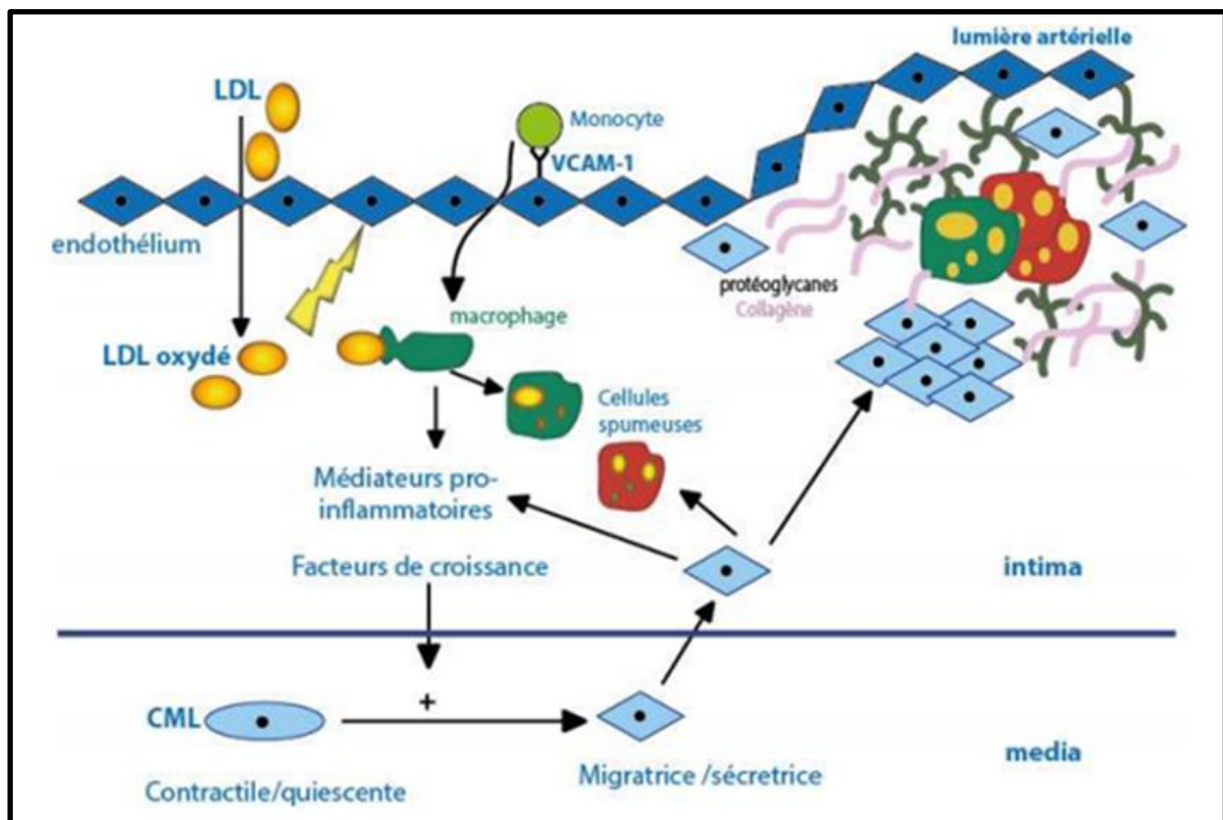


Figure 5 : Développement d'une plaque d'athérome (19)

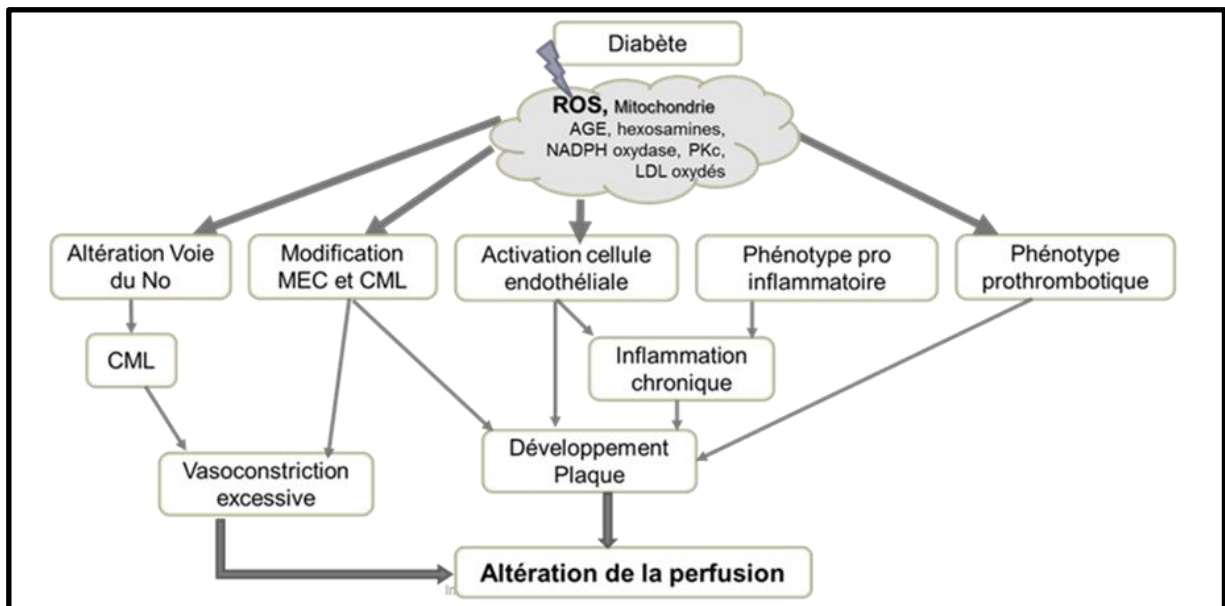
### Dysfonction endothéliale (figure 6)

Dans des conditions physiologiques, la cellule endothéliale a un rôle protecteur par régulation de la vasomotricité (tonus vasculaire) (18), de la perméabilité de l'endothélium, de la migration des cellules musculaires lisses et de la réponse inflammatoire et antithrombotique. Dans un contexte pathologique, notamment d'hyperglycémie et de lipotoxicité présentes dans le diabète de type 2, la dysfonction endothéliale apparaît précocement dans la physiopathologie de l'AOMI (20). Dans ces conditions pathologiques, la cellule endothéliale acquiert un nouveau phénotype, favorisant l'athérosclérose et la vasoconstriction excessive (21), aboutissant ainsi à une hypoxie du groupe musculaire en aval. L'hyperglycémie chronique favorise une inflammation de bas grade et l'activation de certaines voies biochimiques comme la voie de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Oxydase (NADPH oxydase) (22), la voie des polyols (23), la formation de produits de glycation avancée (AGEs) (24), l'activation de la Protéine Kinase c (PKc) (25), la voie de l'hexosamine (26), soit des phénomènes qui induisent l'accumulation excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'ensemble de ces mécanismes favorise une dysfonction endothéliale, caractérisée par :

- Une activation de la cellule endothéliale, induisant ainsi l'adhésion plaquettaire, monocytaire et leucocytaire (27,28).
- Une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) (29), acteur clé de la vasodilatation artérielle par son action sur la cellule musculaire lisse.

Cette dysfonction endothéliale concourt, de ce fait, à une réactivité vasculaire anormale et au développement d'une plaque d'athérome intra-luminale, qui sont responsables à terme d'une diminution de flux et d'une hypoxie musculaire en aval. Ainsi, si l'AOMI appartient au spectre des complications macrovasculaires du diabète, une composante microvasculaire participe également à son développement (20).





**Figure 6** : Dysfonction endothéliale et AOMI

## **II. Rétinopathie diabétique**

### **1. Épidémiologie de la rétinopathie diabétique**

Parmi les complications microvasculaires du diabète, on distingue la rétinopathie diabétique. Elle reste l'une des principales causes de baisse d'acuité visuelle modérée à sévère et de cécité dans le monde, malgré une amélioration ces 30 dernières années des outils de dépistage et thérapeutiques (30,31). En 2010, la rétinopathie diabétique était responsable de 3,7 millions de cas de déficience visuelle et de plus de 833.000 cas de cécité dans le monde (32). Une méta-analyse de 2012 estime une prévalence de rétinopathie diabétique à 35%, tout type de diabète confondu (33). Dans l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), une rétinopathie diabétique définie par la présence d'au moins un micro-anévrysme dans un œil, était présente chez 39% des hommes et 35% des femmes ayant un diabète de type 2 de découverte récente (34). D'autres études rapportent une prévalence à la découverte d'un diabète de type 2 d'environ 7% (35,36). L'incidence cumulée à 6 ans de la rétinopathie diabétique était de 41% dans l'étude UKPDS (37).

Les facteurs de risque majeurs de rétinopathie diabétique sont :

- La durée d'évolution du diabète et le déséquilibre glycémique (38). Les études *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) et UKPDS ont démontré le bénéfice d'un équilibre glycémique strict sur l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type 1 et 2 (39,40).
- L'hypertension artérielle (41).
- La dyslipidémie (42).

La baisse d'acuité visuelle est observée en cas de maculopathie diabétique, ou dans les formes compliquées de rétinopathie diabétique (hémorragie intra-vitréenne, décollement de rétine par traction, glaucome néo-vasculaire) survenant après une longue période d'évolution silencieuse. Elle peut être prévenue par une prise en charge précoce et adaptée, c'est pourquoi un dépistage régulier est recommandé (43,44).

### **2. Retentissement clinique de la rétinopathie diabétique**

#### **a. Anatomie de la rétine :**

La rétine se situe entre l'humeur vitrée et la choroïde (figure 7) (45), et tapisse environ 75% de la surface interne du globe oculaire. Il s'agit d'un système neuro-vasculaire constitué de cellules neuronales et vasculaires, et de cellules gliales permettant de maintenir leurs intégrités. Son rôle est de convertir le signal lumineux reçu par les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), en signal électrique à destination du cortex cérébral.

On distingue :

- la zone rétinienne centrale (la macula), qui correspond à la zone quasiment avasculaire, avec la meilleure acuité visuelle car riche en photorécepteurs de type cônes responsables de la vision diurne et de la distinction des couleurs (46).
- la rétine périphérique, plus vascularisée, dont les micro-vaisseaux permettent de maintenir l'homéostasie rétinienne. Les capillaires sont constitués d'une couche de cellules endothéliales.

**b. Lésions de rétinopathie diabétique (figure 8) (47) :**

- **Micro-anévrysmes :** dilatations de capillaires rétiniens, visualisées sous la forme de petites lésions rouges punctiformes, prédominantes au pôle postérieur rétinien et d'apparition précoce (8.a).
- **Micro-hémorragies :** petites à grandes lésions rouges plus ou moins punctiformes ou en taches (8.c).
- **Exsudats lipidiques :** dépôts jaunâtres de lipoprotéines, en couronne autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (8.f).
- **Anomalies veineuses :** dilatations veineuses ou tortuosités veineuses ou modification d'aspect (en chapelet ou boucles vasculaires).
- **Anomalies microvasculaires intra-rétiniennes (AMIR) :** capillaires rétiniens tortueux et dilatés en réponse à l'occlusion capillaire (8.c).
- **Nodules cotonneux :** petites zones blanches principalement localisées au pôle postérieur, correspondant à l'œdème localisé des fibres optiques secondaire à l'occlusion précapillaire (8.b).
- **Néo-vaisseaux :** vaisseaux nouvellement formés anormaux, irréguliers, de petit calibre et à paroi fenêtrée, se développant initialement au sein de la rétine à la limite postérieure des territoires ischémiques, puis secondairement devant la rétine, devant la papille et dans le vitré (8.d et 8.e). Leur développement peut être à l'origine d'hémorragies pré-rétiniennes ou intra-vitréennes, ou de décollement de rétine par phénomène de traction.

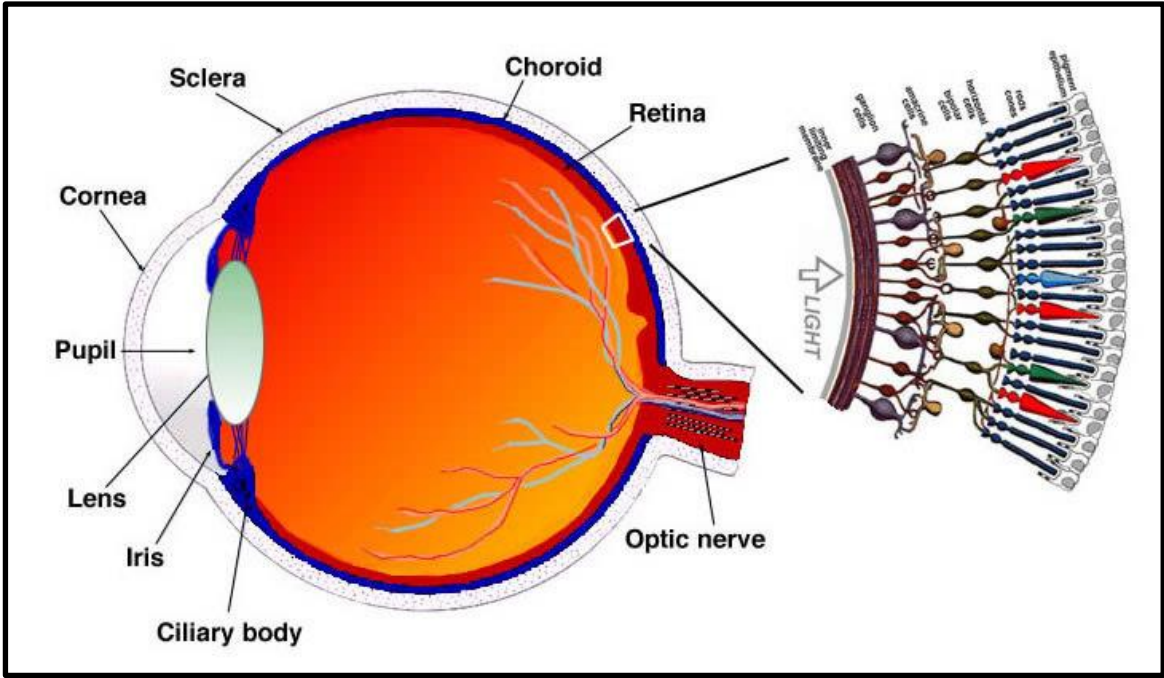


Figure 7 : Anatomie de l'œil (45)

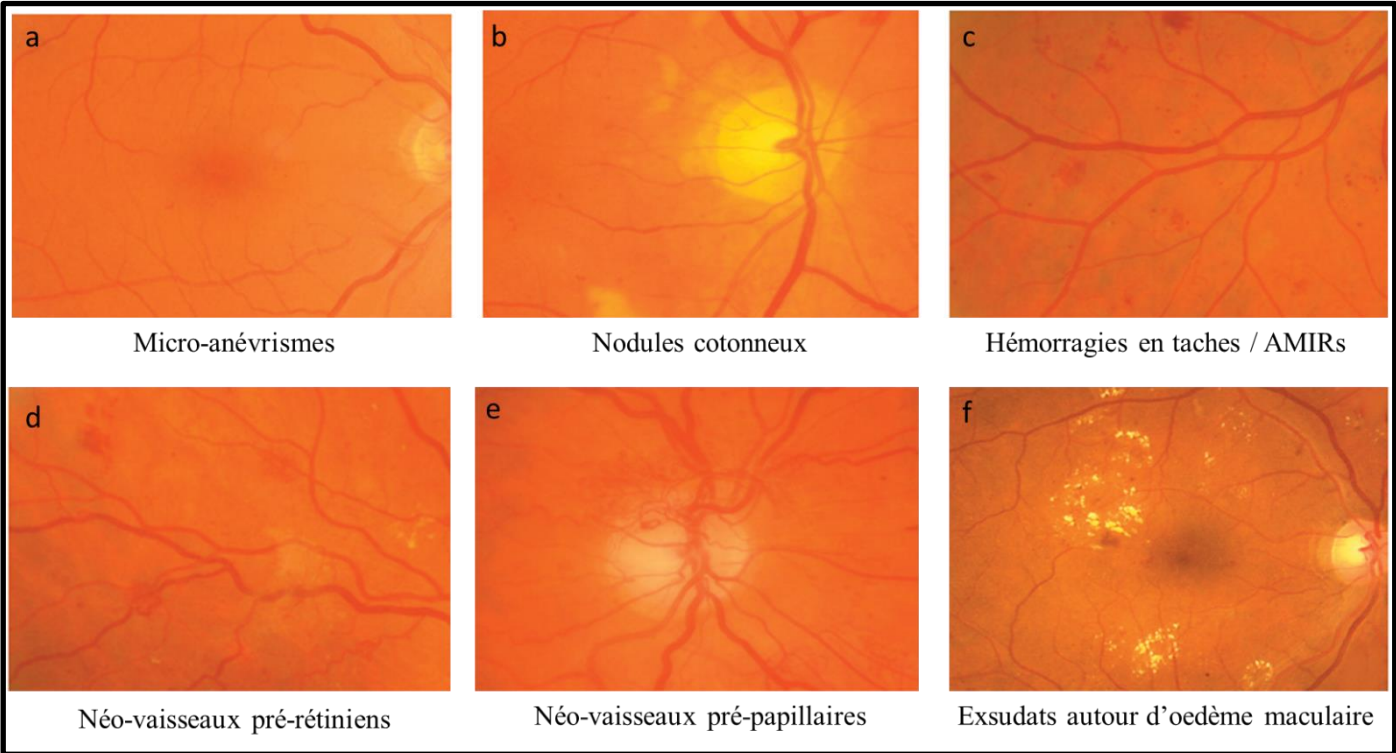


Figure 8 : Lésions de rétinopathie (47)

### c. Classification

La classification de la rétinopathie diabétique comporte plusieurs stades, définis à partir des lésions observées dans les quatre quadrants de la périphérie lors de la réalisation du fond d'œil. La classification de référence a longtemps été celle de l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (48). Cependant, en pratique courante est souvent privilégiée la classification simplifiée de l'*American Academy of Ophthalmology* (AAO) (49) avec une gravité croissante. Cette classification est établie en fonction du risque visuel lié à la sévérité de l'ischémie rétinienne, et permet d'identifier les patients à haut risque de perte visuelle. La rétinopathie se classe en :

- Absence de rétinopathie diabétique.
- Rétinopathie diabétique non proliférante minimale, définie par la présence de micro-anévrismes et/ou micro-hémorragies rétinienne.
- Rétinopathie diabétique non proliférante modérée, constituée de micro-anévrismes et/ou micro-hémorragies rétinienne, et de signes de souffrance ischémique rétinienne (hémorragies rétinienne, dilatation des veines en chapelet, AMIR peu sévères).
- Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou pré-proliférante. Tournant de la maladie, il s'agit d'un stade d'ischémie rétinienne étendue, à haut risque de néo-vascularisation. Il se définit par la présence des anomalies rétinienne du stade 2 avec au moins 3 des critères suivants :
  - Micro-anévrismes et/ou micro-hémorragies rétinienne > 20 dans chacun des 4 quadrants de la périphérie rétinienne ;
  - Des veines dilatées en chapelet dans au moins 2 quadrants ;
  - Des AMIR dans au moins un quadrant.
- Rétinopathie diabétique proliférante, définie par le développement de néo-vaisseaux pré-rétinienne (à la surface de la rétine) ou pré-papillaires (devant la tête du nerf optique). Il existe un risque graduel de complications en fonction de l'augmentation du nombre et de la surface des néo-vaisseaux :
  - Hémorragie pré-rétinienne ;
  - Hémorragie du vitré ;
  - Décollement de rétine tractionnel ;
  - Rubéose irienne ;
  - Glaucome néo-vasculaire.

En parallèle de cette atteinte, peut se développer une maculopathie diabétique, souvent associée à des stades de rétinopathie diabétique non proliférante ou proliférante (50) :

- Œdème maculaire qui peut être minimale, modéré ou sévère. Il est dit atteignant le centre lorsqu'il touche la fovéa. Des exsudats secs peuvent être présents.
- Maculopathie ischémique, caractérisée par une occlusion étendue des capillaires rétinienne.

### **3. Prise en charge de la rétinopathie diabétique**

#### **a. Dépistage (43) :**

Dans le cadre d'un diabète de type 2, la réalisation d'un examen ophtalmologique au moment de la découverte puis un dépistage annuel sont recommandés. Si une rétinopathie diabétique est mise en évidence, la périodicité des consultations ophtalmologiques sera définie par l'ophtalmologiste en fonction de la gravité de cette rétinopathie. Il est possible d'utiliser pour le dépistage :

- Un rétinographe : appareil à caméra numérique permettant de réaliser des photographies couleur du fond d'œil (ou rétinophotographies), alternative à l'examen du fond d'œil pour le dépistage de la rétinopathie diabétique. Le patient doit être adressé rapidement à un ophtalmologiste en cas d'existence de signes de rétinopathie non proliférante modérée ou sévère, ou de rétinopathie proliférante, ou en cas de clichés non interprétables.
- Une ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente avec dilatation pupillaire (examen du fond d'œil) : méthode de référence pour le dépistage, permettant d'explorer l'ensemble de la rétine.

L'angiographie à la fluorescéine (51) est pratiquée pour les formes de rétinopathie diabétique modérée à sévère. Elle permet une meilleure caractérisation des lésions de rétinopathie, avec notamment la recherche de néo-vaisseaux pré-rétiniens ou pré-papillaires. Elle permet également d'évaluer la maculopathie diabétique, par diffusion de fluorescéine caractérisant un œdème maculaire et diminution de la perfusion maculaire caractérisant une ischémie maculaire. L'épaississement rétinien caractérisant un œdème maculaire peut être quantifié par Tomographie en cohérence optique (OCT). L'OCT-Angiographie permet de cartographier la vascularisation rétinienne et choroïdienne par acquisition OCT, sans injection de produit de contraste.

#### **b. Traitements de la rétinopathie diabétique (43) :**

La prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique passent par un équilibre glycémique et tensionnel strict (40,52). Le bénéfice d'un contrôle glycémique optimal est observé à tous les stades du développement et de la progression de la rétinopathie. Il prévient la survenue d'une rétinopathie, favorise sa régression aux stades précoces et réduit sa progression vers la rétinopathie diabétique proliférante et la baisse d'acuité visuelle (40,43). L'amélioration du contrôle tensionnel contribue à freiner la survenue et/ou la progression de la rétinopathie diabétique (52).

#### **Photo-coagulation pan-rétinienne**

En cas de rétinopathie proliférante et de certaines formes pré-proliférantes, la photo-coagulation pan-rétinienne au laser est le traitement de référence (43). Envisagée dès l'apparition d'une néo-vascularisation (48), elle réduit de 50% le risque de baisse sévère de l'acuité visuelle (53). Une coagulation étendue de la périphérie rétinienne est réalisée en plusieurs séances, dont la périodicité dépend de la gravité de l'atteinte rétinienne. Elle permet une destruction des territoires d'ischémie rétinienne, favorisant la

régression de la néo-vascularisation pré-rétinienne et/ou pré-papillaire. La photo-coagulation est également indiquée dans le traitement de l'œdème maculaire focal n'atteignant pas la région centrale (54-57).

#### Injection intra-vitréenne d'anti-VEGF

Ces molécules agissent en bloquant les capacités angiogéniques et de vaso-perméabilités du facteur de croissance *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), s'opposant ainsi aux phénomènes de néo-vascularisation et d'hyper-perméabilité. L'injection intra-vitréenne en monothérapie est le traitement de première intention en cas d'œdème maculaire central modéré à sévère responsable d'une baisse d'acuité visuelle (57,58). L'adjonction d'injections intra-vitréennes d'anti-VEGF, simultanément à la réalisation d'une photo-coagulation pan-rétinienne, permet également d'améliorer le pronostic de rétinopathie diabétique non proliférante sévère et proliférante en favorisant la régression d'une néo-vascularisation (59).

#### Chirurgie

La prise en charge chirurgicale est réservée aux formes compliquées d'hémorragie intra-vitréenne ou de décollement de rétine tractionnel.

### **4. Physiopathologie de la rétinopathie diabétique**

La micro-angiopathie se caractérise par une capillaropathie de double mécanisme ischémique et œdémateux. L'hyperglycémie chronique favorise l'activation de certaines voies biochimiques (comme décrit plus haut) responsable d'une atteinte neuro-vasculaire rétinienne progressive (60-62), avec :

- une dysfonction endothéliale (63) des capillaires rétiens, associée à des phénomènes d'inflammation, pro-thrombotiques et d'hyper-perméabilité.
- une dysfonction neurogliale, correspondant à l'altération des cellules gliales rétiennes, pouvant entraîner une dégénérescence des cellules neuronales (64,65).

Les lésions histologiques vasculaires précoces de la rétinopathie diabétique se caractérisent par une dysfonction des cellules endothéliales des capillaires rétiens, entraînant l'obstruction et la dilatation de ces capillaires, concourant à la diminution de la perfusion rétinienne. Ce phénomène occlusif affecte surtout la rétine périphérique. Ceci entraîne une ischémie rétinienne responsable d'une hypoxie, favorisant en réponse la formation de micro-anévrysmes (dilatations localisées de la paroi vasculaire) sur les capillaires adjacents (66), le plus souvent situés en bordure d'une zone rétinienne non perfusée. De plus, lorsque l'ischémie rétinienne est étendue, il se produit une sécrétion locale de facteurs de croissance angiogéniques tels que le VEGF (67) en réponse à l'hypoxie, qui favorise le développement d'une néo-vascularisation, avec néo-capillaires fragiles et de prolifération anarchique (66). Ces lésions tissulaires initiales vont par la suite concourir à l'altération d'autres cellules rétiennes, comme les photorécepteurs, et à des complications telles que l'hémorragie intra-vitréenne, atteintes qui sont responsables à terme d'une baisse d'acuité visuelle.

En parallèle de l'ischémie rétinienne, la dysfonction endothéliale et l'inflammation de bas grade favorisent une hyper-perméabilité par rupture focale de la barrière hémato-rétinienne, entraînant le passage anormal d'éléments plasmatiques dans la rétine (eau, lipides, protéines), particulièrement dans la macula (68). Cette hyper-perméabilité capillaire mène notamment à l'œdème maculaire rétinien (69), se traduisant par un épaississement de la rétine capable d'entretenir l'hypoxie (66). Elle mène aussi à la présence d'exsudats secs rétiens : ces exsudats témoignent de l'œdème rétinien en résorption par les capillaires adjacents, avec condensation de lipoprotéines et de macrophages extra-cellulaires, formant des dépôts secs périvasculaires disposés en couronne autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus.

### **III. Relation entre rétinopathie diabétique et AOMI**

Si les lésions microvasculaires sont impliquées dans le développement de la rétinopathie diabétique, leur participation dans la pathogénie de l'AOMI a été récemment évoquée (70,71). En effet, la physiopathologie de la rétinopathie diabétique et de l'AOMI semble partager certains phénomènes, notamment de stress oxydatif, d'inflammation de bas grade et de dysfonction endothéliale. Plusieurs études ont montré une association entre rétinopathie diabétique et augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 (70,72-81). Néanmoins, seules quelques études ont examiné la relation entre la rétinopathie diabétique et l'AOMI chez les patients atteints de diabète (82,83), et ces études se concentraient en particulier sur le stade de rétinopathie diabétique sévère, rapportant un risque élevé d'AOMI chez les patients dont l'atteinte rétinienne était sévère. Des incertitudes persistent quant au fait que l'AOMI pourrait survenir précocement au cours du développement de la rétinopathie diabétique. On ignore également si cette association pourrait se caractériser par une relation dose-effet, avec une augmentation du risque de survenue d'un événement vasculaire périphérique, graduellement à la sévérité de la rétinopathie.

Enfin, un lien est rapporté entre la rétinopathie diabétique, les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire (76,77). Cependant, on ignore si l'association rétinopathie-AOMI, suggérée dans les précédentes études, existe de façon indépendante des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, tels que la durée du diabète, la maladie rénale diabétique, ou les antécédents de maladie cardiovasculaire.



#### **IV. Objectifs**

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre les stades de rétinopathie diabétique et le risque de développer une AOMI sévère, puis de tester l'influence d'un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaire dans cette association, dans une cohorte prospective de patients atteints de diabète de type 2.

Dans un second temps, nous avons évalué la valeur pronostique de la rétinopathie diabétique, dans l'identification des patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque élevé d'AOMI.

Nos résultats ont été présentés en communication aux congrès de la Société Francophone du Diabète et de l'American Diabetes Association et ont été publiés dans le journal Diabetes Care de Novembre 2020 (84).

Nous avons exploité les données de la cohorte prospective monocentrique de patients diabétiques de type 2, du CHU de Poitiers, Survie, Diabète de Type 2 et Génétique (SURDIAGENE) (85). La rétinopathie diabétique était diagnostiquée à l'inclusion à l'aide d'une rétino-photographie (17%) ou d'un fond d'œil (90% des patients, dont 10% avec angiographie), et classée en 3 groupes : absence de rétinopathie, rétinopathie non proliférante et rétinopathie proliférante. Le critère principal de jugement était la première survenue d'une amputation mineure (trans-métatarsienne) ou majeure (trans-tibiale ou trans-fémorale) ou le recours à un geste de revascularisation (angioplastie ou procédure chirurgicale) d'un membre inférieur au cours du suivi, quel que soit celui qui survenait en premier. Les amputations mineures ou majeures, ou un geste de revascularisation, considérés individuellement, constituaient des critères secondaires de jugement.

Parmi 1320 participants sans antécédent d'AOMI à l'inclusion (âgés de  $64 \pm 11$  ans, avec durée moyenne de diabète de  $14 \pm 11$  ans, 36% de rétinopathie non-proliférante et 6% de rétinopathie proliférante), 94 personnes (7,1%) développaient une AOMI majeure pendant 7,1 (4,4 - 10,7) années de suivi, avec un taux d'incidence de 9,6 pour 1000 personnes-années. L'incidence cumulée augmentait avec la sévérité de la rétinopathie diabétique ( $p < 0,0001$ ; test log-rank). Le risque d'AOMI majeure était significativement plus élevé en cas de rétinopathie diabétique non-proliférante (HR 2,75 (IC 95% 1,77 - 4,4;  $p < 0,0001$ ) ou proliférante (3,64 (1,75 - 7,03);  $p = 0,001$ ), en comparaison à l'absence de rétinopathie. Cette association persistait après ajustement pour les principaux facteurs confondants ou lorsque la mortalité toutes causes confondues était considérée comme un risque compétitif. Aucune hétérogénéité n'était observée dans les différents sous-groupes (sexe, âge, durée de diabète, hémoglobine glyquée (HbA1c), pression artérielle, tabagisme, antécédent de néphropathie diabétique ou de maladie cardiovasculaire à l'inclusion). Des résultats comparables étaient observés lorsque l'amputation de membre inférieur et la revascularisation étaient considérées individuellement comme critères secondaires de jugement. Enfin, la rétinopathie diabétique avait une valeur pronostique significative dans la prédiction du risque d'AOMI majeur, avec une amélioration de l'index des statistiques-C (+0,023 IC 95% (0,003 - 0,044);  $p = 0,02$ ) ainsi que des tests de reclassification pour le risque d'AOMI majeur à 5 ans : IDI (+0,209 (0,130 - 0,321);  $p < 0,001$ ) et NRI (+0,562 (0,382 - 0,799);  $p < 0,001$ ).

## ARTICLE

### **Relationship Between Diabetic Retinopathy Stages and Risk of Major Lower-Extremity Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes**

<https://doi.org/10.2337/dc20-1085>

Ninon Foussard, Pierre-Jean Saulnier, Louis Potier, Stephanie Ragot, Fabrice Schneider, Elise Gand, Marie Monlun, Laurence Baillet-Blanco, Gilberto Velho, Michel Marre, Ronan Roussel, Vincent Rigalleau, Kamel Mohammedi, and Samy Hadjadj, on behalf of the SURDIAGENE Study Group

#### OBJECTIVE

We evaluated the association between diabetic retinopathy stages and lower-extremity arterial disease (LEAD), its prognostic value, and the influence of potential contributors to this relationship in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes.

#### RESEARCH DESIGN AND METHODS

Diabetic retinopathy was staged at baseline as absent, nonproliferative, or proliferative. A Cox regression model was fitted in order to compute the hazard ratio (95% CI) for major LEAD (lower-limb amputation or revascularization) during follow-up by baseline retinopathy stages. The retinopathy-LEAD association was assessed in subgroups by age, sex, diabetes duration, HbA1c, systolic blood pressure, diabetic kidney disease, smoking, and macrovascular disease at baseline. The performance of retinopathy in stratifying LEAD risk was assessed by using the C-statistic, integrated discrimination improvement (IDI), and net reclassification improvement (NRI).

#### RESULTS

Among 1,320 participants without a history of LEAD at baseline, 94 (7.1%) developed a major LEAD during a 7.1-year median follow-up (incidence rate 9.6 per 1,000 person-years [95% CI 7.8–11.7]). The LEAD incidence rate (per 1,000 person-years) increased as retinopathy worsened: it was 5.5 (95% CI 3.9–7.8) in those in whom retinopathy was absent, 14.6 (11.1–19.3) in those with nonproliferative retinopathy, and 20.1 (11.1–36.3) in those with proliferative retinopathy. Nonproliferative retinopathy (adjusted HR 2.31 [95% CI 1.43–3.81],  $P = 0.0006$ ) and proliferative retinopathy (3.14 [1.40–6.15],  $P = 0.007$ ) remained associated with major LEAD. No heterogeneity was observed across subgroups. Retinopathy enhanced the C-statistic (+0.023 [95% CI 0.003–0.044],  $P = 0.02$ ), IDI (0.209 [0.130–0.321],  $P < 0.001$ ), and NRI (0.562 [0.382–0.799],  $P < 0.001$ ) values for risk of LEAD, beyond traditional risk factors.

#### CONCLUSIONS

An independent dose-response relationship was identified between diabetic retinopathy stages and major LEAD. Retinopathy yielded incremental prognostic information for stratifying risk of LEAD, suggesting its usefulness as a predictor of LEAD.

Lower-extremity arterial disease (LEAD) is a cardinal manifestation of systemic atherosclerosis and affects over 200 million people worldwide, including 40 million living in Europe (1). LEAD is a common complication in patients with diabetes, among whom it is two to four times more frequent than in the general population (2,3). It leads to worse prognosis with major adverse limb events, including the need for revascularization, limb loss, or both (4,5). LEAD is also associated with high rates of cardiovascular and noncardiovascular diseases and death, reduced quality of life, and high medical costs (1,6–9). LEAD is usually considered as a large-artery atherosclerosis–related disease, but its link with microvascular disease has been suggested in recent studies (10,11).

Diabetic retinopathy remains one of the leading causes of moderate and severe vision loss and of blindness worldwide, despite substantial improvement in visual outcomes achieved in the past three decades thanks to prompt screening and therapeutic advances (12,13). In 2010, diabetic retinopathy was responsible for 3.7 million cases of visual impairment and more than 833,000 cases of blindness globally (14). Diabetic retinopathy also has been highlighted as a predictor for cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes (15–19), but only a few studies have investigated the relationship between diabetic retinopathy and LEAD in patients with diabetes (20,21). Uncertainties persist regarding whether the excess risk of LEAD reported in patients with severe retinopathy might occur earlier during the course of diabetic retinopathy. Also, whether this association could be mediated by traditional contributors, including diabetes duration, diabetic kidney disease (DKD), and cardiovascular risk factors and condition, remains unknown. The purpose of this study was to assess the relationship between diabetic retinopathy stages and the risk of major LEAD, and to test the influence of a range of risk factors and conditions in this association in a prospective cohort of patients with type 2 diabetes. We also evaluated the prognostic performance of diabetic retinopathy to identify patients with type 2 diabetes who are at high risk of LEAD.

## **RESEARCH DESIGN AND METHODS**

### **Participants**

Survie, Diabete de Type 2 et Genetique (SURDIAGENE) is a single-center, population-based, prospective cohort study conducted at Poitiers University Hospital (22). It has been designed to investigate genetic and environmental determinants of complications in participants with type 2 diabetes who have had the diagnosis for at least 2 years. Participants were enrolled between 2002 and 2012, and have been followed every 2 years between 2007 and 31 December 2015. The main exclusion criteria were the presence of nondiabetic kidney disease or short follow-up (<1 year). The Poitiers University Hospital Ethics Committee (Committee for the Protection of Persons Ouest 3) approved the SURDIAGENE study protocol, and all participants gave written informed consent before enrollment. In the investigation presented here, 22 participants were excluded because of missing or incomplete data regarding retinopathy stage. Also, 126 participants with a history of LEAD at baseline were excluded from the main analyses, including the primary outcome evaluation and its subsequent analyses (Fig. 1).

## **Clinical and Biological Parameters at Baseline**

Urinary albumin concentration was measured by nephelometry (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), and serum concentrations of creatinine were measured with the colorimetric method; both were run on an automated analyzer (Kone Optima; Thermo Clinical LabSystems, Vantaa, Finland). Glomerular filtration rate was estimated (eGFR) by using the Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration equation. DKD was defined as sustained (at least two determinations) albumin-to-creatinine ratio (ACR) >30 mg/ mmol, eGFR <60/min/1.73m<sup>2</sup>, or both. The history of macrovascular disease was defined as the presence at baseline of at least one of the following conditions: myocardial infarction, stable angina, stroke, transient ischemic attack, coronary or carotid artery revascularization.

## **Diabetic Retinopathy at Baseline**

### ***Screening for and Diagnosis of Diabetic Retinopathy***

Each participant had a retinal examination after pupillary dilatation by a trained ophthalmologist, or was screened for diabetic retinopathy through the use of three-field (nasal, temporal, and central) retinal photography. They were consecutively referred to an ophthalmologist for further investigation if diabetic retinopathy was observed or photographs were uninterpretable. Hence, 225 participants (17%) had only retinal photographs at baseline; in 3% the photos could not be interpreted. A total of 1,188 participants (90%) had an eye fundus examination, which included retinal angiography in 132 subjects (10%). Inclusion criteria and clinical conditions, including diabetic retinopathy status, were approved at baseline by a validation committee.

### ***Classification of Diabetic Retinopathy***

Diabetic retinopathy was staged for the worse eye on the basis of an international diabetic retinopathy classification scale: absent (no abnormalities), mild nonproliferative retinopathy (microaneurysms only), moderate nonproliferative retinopathy (microaneurysms plus other lesions including dot and blot hemorrhages, hard exudates, or cotton wool spots), or severe nonproliferative retinopathy (moderate nonproliferative retinopathy plus any of the following abnormalities: intraretinal hemorrhages [ $\geq 20$  in each quadrant], venous beading [in two quadrants], intraretinal microvascular abnormalities [in one quadrant]), and proliferative retinopathy (severe nonproliferative retinopathy plus at least one of either neovascularization or vitreous/preretinal hemorrhage) (23). For statistical analyses, participants were categorized into three retinopathy groups: absent, nonproliferative retinopathy (mild, moderate, and severe were considered together), and proliferative retinopathy.

Diabetic macular edema was defined as a localized or diffuse thickening of the macular area usually associated with retinal exudates, cysts, and microaneurysms.

## **Outcomes**

The primary outcome, a new case of major LEAD, was defined as the first occurrence of either nontraumatic lower-limb amputation (transmetatarsal, transtibial, or transfemoral) or a required lower-limb

revascularization procedure (angioplasty or surgery) during follow-up in participants without a history of LEAD at baseline. Minor (transmetatarsal), major (transtibial or transfemoral), or any lower-limb amputation and requirement for lower-limb artery revascularization were also considered separately as secondary outcomes. Lower-limb amputation was assessed in participants without a history of amputation at baseline, and lower-limb revascularization was evaluated in those with no history of such a procedure at baseline (Fig. 1). An independent adjudication committee validated each end point.

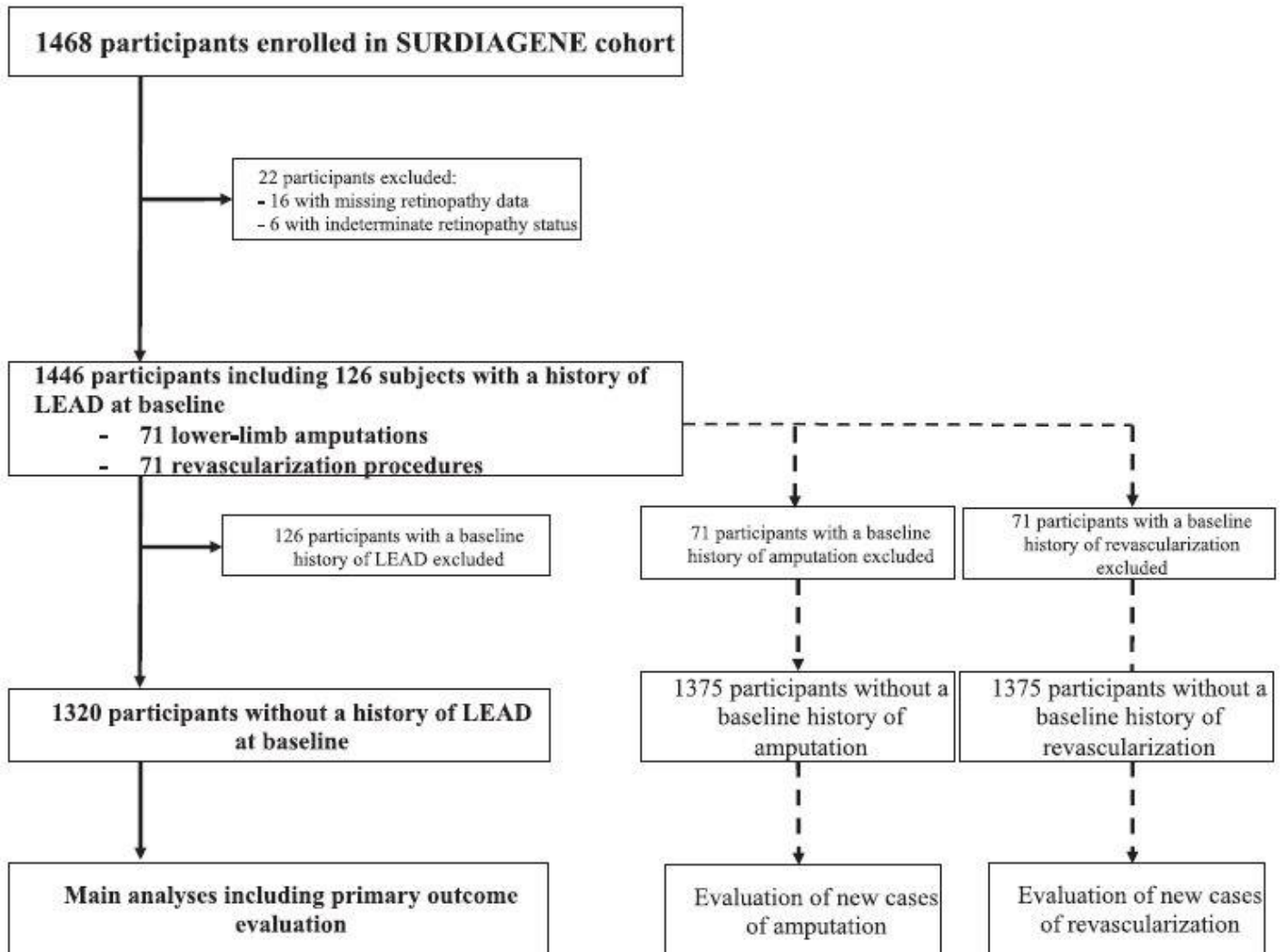


Figure 1—Flowchart of the SURDIAGENE prospective cohort.

## **Reasons for Lower-Limb Amputation**

We also examined patients' medical files to determine the potential causes of lower-limb amputation at the time the end point was reached: neuropathy (as reported by the investigator), LEAD (abolition of peripheral pulses, intermittent claudication, lower-limb artery stenosis >50% with hemodynamic effects identified during ultrasound examination), foot infection (skin, soft tissue, bone, or joint), or a combination of these.

## **Statistical Analyses**

Categorical variables are presented as the number (percentage) of participants. Continuous variables are presented as the mean and SD or, for those with skewed distribution, as the median (25<sup>th</sup> percentile, 75<sup>th</sup> percentile). Baseline characteristics of participants were compared between groups by using the  $\chi^2$ , ANOVA, Wilcoxon, or Kruskal-Wallis test.

Kaplan-Meier curves were plotted in order to illustrate the proportion of patients who experienced outcomes during follow-up by diabetic retinopathy stage at baseline; the curves were compared by using the log-rank test. Cox proportional hazards regression models were fitted in order to calculate hazard ratios (HRs) and related 95% CIs for outcomes during follow-up by diabetic retinopathy stage at baseline (nonproliferative, proliferative, or any retinopathy vs. no retinopathy [absent]). Models were adjusted for age plus each potential confounding variable that was nominally associated ( $P < 0.10$ ) with major LEAD in the univariate analyses: sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, urinary ACR, eGFR, HDL and LDL cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive treatments, statins, metformin, or insulin (model 1). Also, we used the Fine and Gray method to estimate the subdistribution HRs for major LEAD by diabetic retinopathy stage, while accounting for the competing risk of all-cause death further to adjusting as in model 1 (24). The proportional hazards assumption was checked by using the Schoenfeld residuals method ( $P = 0.97$ ). Analyses were performed of the whole cohort and across different subgroups (quantitative variables were categorized as  $\leq$  and  $>$  median) by sex, age, duration of diabetes, HbA1c, systolic blood pressure, history of tobacco smoking (never, former, current), DKD, and macrovascular disease at baseline. We tested any heterogeneity in the retinopathy-LEAD association throughout the subgroups using multiplicative interaction.

The Harrel C-statistic, integrated discrimination improvement (IDI), and net reclassification improvement (NRI) indexes were computed in order to compare discrimination and classification of major LEAD, as assessed by using survival methodology, between two prognostic models: model 1 and model 1 plus diabetic retinopathy (25,26).

We tested as a sensitivity analysis the risk of major LEAD by diabetic retinopathy stage using alternative categories of diabetic retinopathy: absent, simple (mild or moderate nonproliferative), and severe (severe nonproliferative or proliferative) retinopathy.

Statistics were calculated by using Stata software version 15 (StataCorp; www.stata.com), SAS software version 9.4 (SAS Institute; www.sas.com), and JMP software version 14 (SAS Institute; www.jmp.com). Two-sided P values less than 0.05 were considered significant.

## RESULTS

### Characteristics of Participants by Retinopathy Stage at Baseline

Among 1,320 participants without a history of LEAD at baseline, 44% were women and 11% were current smokers. Their mean age was 64 years (SD 11 years) at baseline. Their mean duration of diabetes was 14 years (SD 10 years), and their mean HbA1c was 7.8% (SD 1.6%). Retinopathy stages were established at baseline: 762 participants (58%) with no retinopathy, 475 (36%) with nonproliferative retinopathy, and 83 (6%) with proliferative retinopathy. History of diabetic macular edema was present at baseline in 135 participants (10%). Characteristics of participants according to diabetic retinopathy stages are shown in Supplementary Table 1. Participants who had a history of diabetic retinopathy were older than those without the condition and had a longer duration of diabetes; higher systolic and diastolic blood pressure, HbA1c, ACR, and LDL cholesterol; lower eGFR and triglyceride levels; and more prevalent macular edema and DKD. They also were more likely to use insulin therapy and less likely to use a fibrate and metformin at baseline.

### Primary Outcome by Diabetic Retinopathy Stage at Baseline

Among participants, 94 (7.1%) developed a major LEAD during a median follow-up of 7.1 years (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles, 4.4, 10.7 years), corresponding to 9,601 person-years and an incidence rate of 9.6 per 1,000 person-years (95% CI, 7.8–11.7). Characteristics of participants at baseline by incidence of major LEAD during follow-up are displayed in Table 1. Briefly, participants who experienced a major LEAD during follow-up were more frequently male and had a longer duration of diabetes; higher systolic blood pressure and ACR; and lower BMI, eGFR, and HDL cholesterol at baseline than those who did not experience a major LEAD. They were less likely to never have smoked and were more likely to be former or current smokers at baseline. They were more likely to use statins, antihypertensive drugs, and insulin, and less likely to use metformin. The cumulative incidence of LEAD increased as diabetic retinopathy worsened: 4.1% in those with no retinopathy, 11.0% in those with nonproliferative retinopathy, and 13.2% in those with proliferative retinopathy ( $P < 0.0001$ , log-rank test) (Fig. 2). The incidence rate per 1,000 patient-years (95% CI) was 5.5 (3.9–7.8) in participants with no retinopathy, 14.6 (11.1–19.3) in those with nonproliferative retinopathy, and 20.1 (11.1–36.3) in those with proliferative retinopathy. The Cox regression model confirmed the increasing risk of major LEAD associated with the severity of diabetic retinopathy (Table 2). This association remained significant after adjustment for key confounding variables (HR for nonproliferative vs. absent retinopathy, 2.31 [95% CI, 1.43–3.81],  $P = 0.0006$ ; for proliferative vs. absent retinopathy, 3.14 [1.40–6.15],  $P = 0.007$ ) or when considering all-cause mortality as a competing risk (subdistribution HR for nonproliferative vs. absent retinopathy, 2.13 [95% CI, 1.29–3.51],  $P = 0.003$ ; for proliferative vs. absent retinopathy, 2.62 [1.25–5.49],  $P = 0.01$ ). Similar results were obtained when

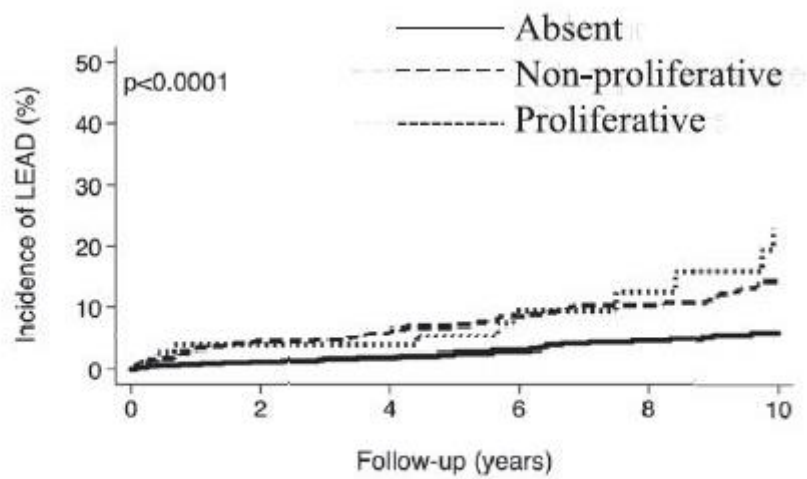


diabetic retinopathy was staged as absent, simple, or severe (Supplementary Table 2). We did not find any significant heterogeneity across the different subgroups (all P for interaction >0.05) (Fig. 3). The history of macular edema was associated with an increased risk of major LEAD in the unadjusted model (HR, 1.86 [95% CI, 1.05–3.11], P = 0.03), but this association did not persist after adjustment as in model 1 (1.05 [0.55–1.89], P = 0.88).

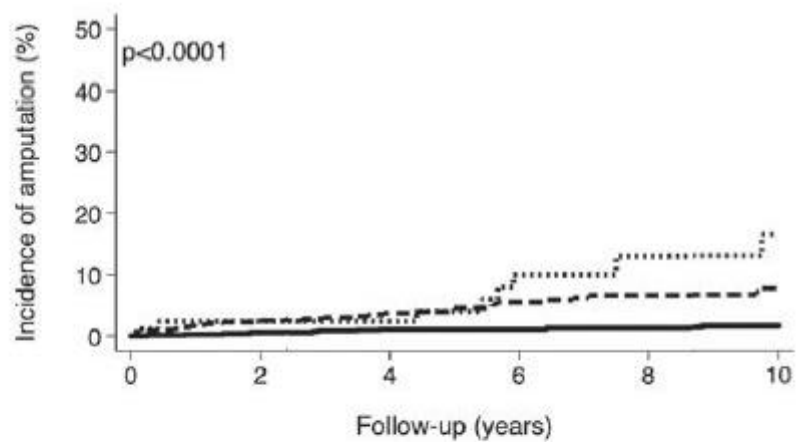
**Table 1—Characteristics of participants at baseline according to the incidence of major LEAD during follow-up**

	Overall (n = 1,320)	Major LEAD		P
		No (n = 1,226)	Yes (n = 94)	
<b>Clinical parameters</b>				
Female sex	580 (44)	562 (46)	18 (19)	<0.0001
Age (years)	64 ± 11	64 ± 11	65 ± 10	0.33
Duration of diabetes (years)	14 ± 10	14 ± 10	16 ± 9	0.02
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31 ± 6	32 ± 6	30 ± 5	0.01
Heart rate (bpm)	71 ± 14	71 ± 14	70 ± 14	0.65
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 17	132 ± 17	137 ± 18	0.01
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	73 ± 11	71 ± 12	0.27
<b>Biological parameters</b>				
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.8 ± 1.6	7.8 ± 1.5	7.9 ± 1.6	0.45
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	62 ± 17	62 ± 17	63 ± 17	
Urinary ACR (mg/mmol)	3 (1, 12)	3 (1, 11)	9 (2, 64)	<0.0001
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74 ± 25	74 ± 24	65 ± 29	0.0005
Total cholesterol (mg/dL)	186 ± 45	185 ± 45	190 ± 50	0.26
HDL cholesterol (mg/dL)	47 ± 16	47 ± 16	43 ± 14	0.03
LDL cholesterol (mg/dL)	106 ± 37	106 ± 37	113 ± 40	0.07
Triglycerides (mg/dL)	137 (97, 203)	137 (97, 202)	147 (96, 204)	0.58
<b>Medical history</b>				
Diabetic macular edema	135 (10)	119 (10)	16 (17)	0.07
DKD	449 (34)	396 (32)	53 (56)	<0.0001
<b>Tobacco smoking</b>				
Never	703 (53)	672 (55)	31 (33)	<0.0001
Former	478 (36)	433 (35)	45 (48)	
Current	139 (11)	121 (10)	18 (19)	
Cigarette packs smoked per year	25 (10, 40)	25 (10, 40)	30 (15, 42)	0.51
Macrovascular disease	451 (34)	411 (33)	40 (42)	0.07
<b>Medication history</b>				
Antihypertensive drugs	1,078 (82)	992 (81)	86 (91)	0.008
Statin	585 (44)	533 (44)	52 (55)	0.03
Fibrate	157 (12)	150 (12)	7 (7)	0.19
Antiplatelet or anticoagulant drugs	526 (40)	483 (39)	43 (46)	0.23
Metformin	647 (49)	612 (50)	35 (37)	0.02
Insulin therapy	786 (59)	719 (59)	67 (71)	0.02

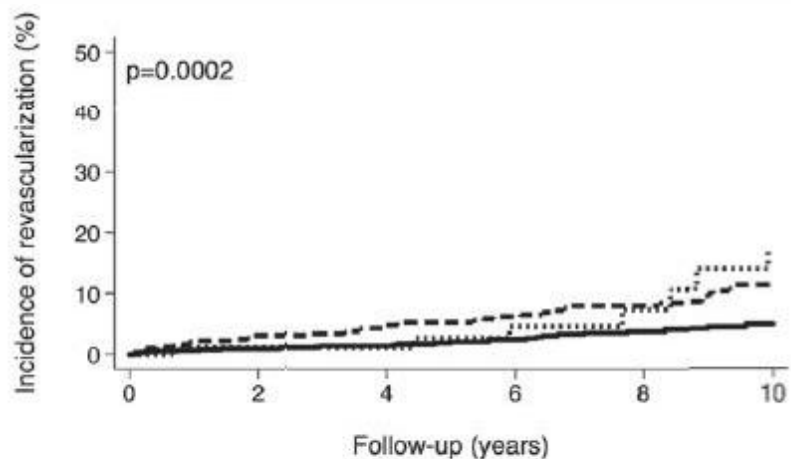
Data are n (%), mean ± SD, or median (25th percentile, 75th percentile) for variables with skewed distribution (urinary ACR, triglycerides and number of cigarette packs per year). Comparisons of qualitative and quantitative parameters were performed using  $\chi^2$  and ANOVA tests, respectively. Wilcoxon test was used for comparisons of variables with skewed distribution. Analyses performed in participants without a baseline history of LEAD. P < 0.05 was considered as significant.



Number at risk							
Absent	762	704	631	473	342	239	
Non-proliferative	475	415	363	268	210	154	
Proliferative	83	69	60	40	28	22	

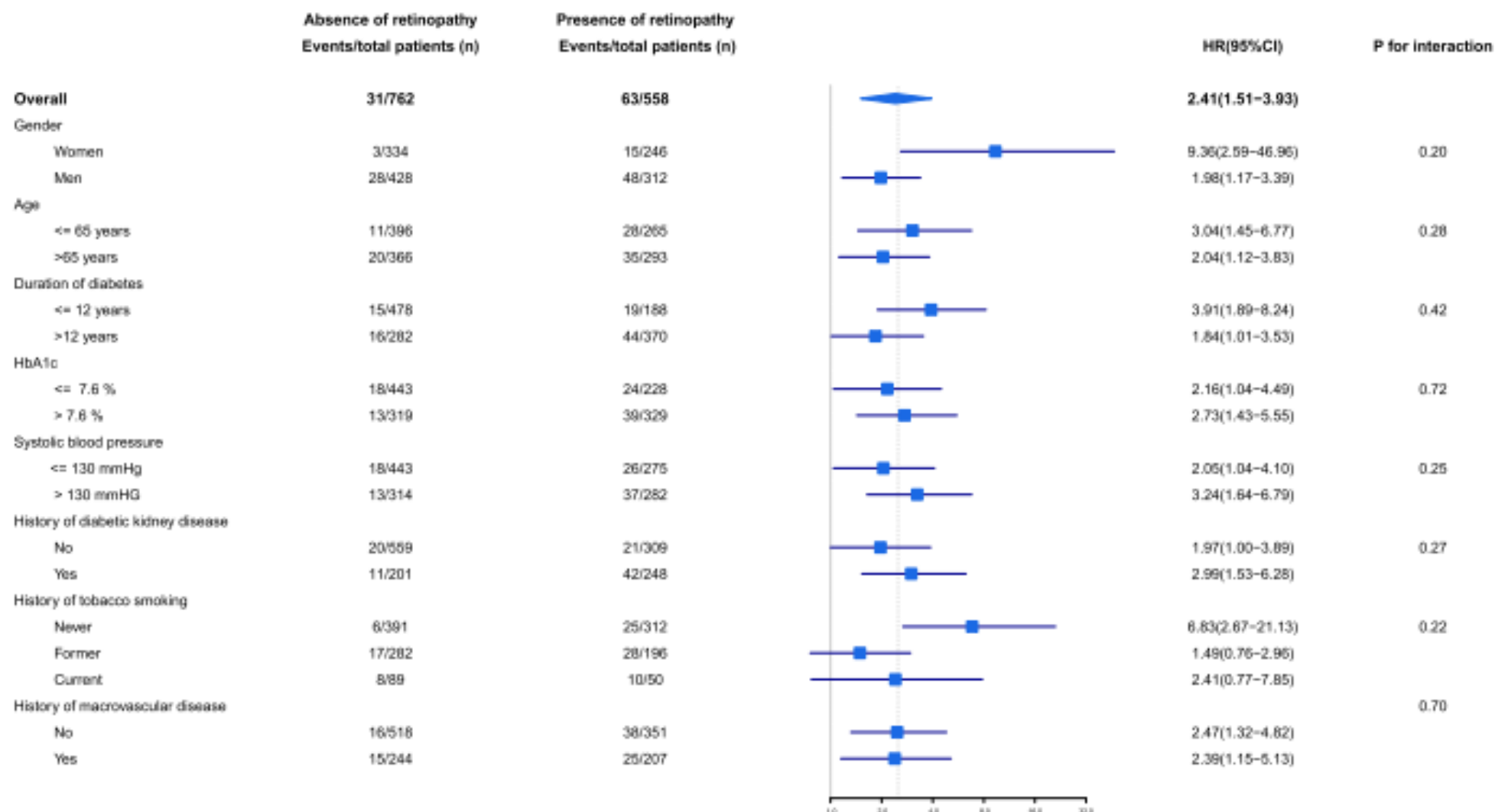


Number at risk							
Absent	793	736	657	496	361	254	
Non-proliferative	497	440	382	284	219	164	
Proliferative	85	71	62	40	28	23	



Number at risk							
Absent	771	715	640	481	349	242	
Non-proliferative	508	445	387	286	219	161	
Proliferative	96	80	68	46	31	24	

**Figure 2**—Major LEAD by retinopathy stage. Cumulative incidence of major LEAD (top), lower-limb amputation (middle), and requirement of a revascularization procedure (bottom) during follow-up in participants in whom retinopathy was absent (solid line) or who had nonproliferative retinopathy (dashed line) or proliferative retinopathy (dotted line) at baseline. Analyses included participants without a history of LEAD (for primary outcome), amputation (for lower-limb amputation secondary outcome), or revascularization (for lower-limb revascularization secondary outcome) at baseline.



**Figure 3—Major LEAD by diabetic retinopathy.** Analyses of heterogeneity across subgroups. HRs with 95% CIs were estimated by using Cox proportional hazards regression models for major LEAD in participants with any (nonproliferative or proliferative) retinopathy versus those with no history of retinopathy in various subgroups. Analyses adjusted for age, sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, eGFR, urinary ACR, plasma concentrations of HDL and LDL cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive, statin, metformin, and insulin therapies. Each variable used for subgroup composition was deleted from the adjusted model as appropriate (e.g., sex was deleted from the adjusted model for sex subgroup analysis).  $P > 0.05$  reflects an absence of heterogeneity between subgroup components. Analyses were performed in participants without a history of LEAD at baseline.

### **Prognostic Performance of Diabetic Retinopathy for Major LEAD Risk Stratification**

Diabetic retinopathy significantly enhanced the C-statistic index for risk of major LEAD (change +0.023 [95% CI 0.003–0.044],  $P = 0.02$ ) when it was added to model 1, which comprised a comprehensive set of usual risk factors and conditions (Table 3). Diabetic retinopathy also improved IDI (0.209 [0.130–0.321],  $P < 0.001$ ) and NRI (0.562 [0.382–0.799],  $P < 0.001$ ) measures for 5-year LEAD risk (Table 3).

### **Secondary Outcomes by Diabetic Retinopathy Stage at Baseline**

Among 1,375 participants without a history of limb loss at baseline, 52 subjects (3.8%) had a lower limb amputated during follow-up (incidence rate, 4.9 per 1,000 person-years [95% CI, 3.7–6.5]). Every patient who lost a limb during follow-up had at least one factor indicating evidence for LEAD at the end point (77% experienced abolition of peripheral pulses, 56% had intermittent claudication, 94% had lower-limb arterial stenosis >50% with hemodynamic effects observed on ultrasound examination). Peripheral diabetic neuropathy was reported in 75% of amputees at the time of amputation, whereas foot infection was reported in 50%.

A lower limb was amputated in 11 participants (1.4%) with no retinopathy, 32 (6.4%) with nonproliferative retinopathy, and 9 (10.6%) with proliferative retinopathy ( $P < 0.0001$ , log-rank test) (Fig. 2). Participants with nonproliferative (HR, 4.58 [95% CI 2.21–10.27],  $P < 0.0001$ ) or proliferative (8.45 [2.99–23.30],  $P = 0.0001$ ) retinopathy had a higher risk of lower-limb amputation during follow-up than did those without a history of retinopathy (Table 2). Comparable results were found when minor and major amputations were considered separately (Supplementary Table 3).

Lower-limb revascularization procedures were performed during follow-up in 76 participants (5.5%) among those without a history of peripheral revascularization at baseline. The incidence rate was 7.6 per 1,000 person-years (95% CI 6.1–9.5). Peripheral revascularization procedures were achieved in 26 participants (3.4%) with no retinopathy, 42 (8.3%) with nonproliferative retinopathy, and 8 (8.3%) with proliferative retinopathy ( $P = 0.0002$ , log-rank test) (Fig. 2). This association remained significant for any retinopathy (HR, 1.95 [95% CI 1.17–3.32],  $P = 0.01$ ) or nonproliferative retinopathy (1.92 [1.13–3.29],  $P = 0.01$ ), but not for proliferative retinopathy (2.21 [0.89–4.97],  $P = 0.08$ ) (Table 2).

**Table 2—Primary and secondary outcomes by diabetic retinopathy stage at baseline**

	Outcomes		Unadjusted model		Adjusted model*	
	No, <i>n</i>	Yes, <i>n</i> (%)	HR (95% CI)	<i>P</i> †	HR (95% CI)	<i>P</i> †
<b>Major LEAD</b>						
Diabetic retinopathy at baseline						
Absent	731	31 (4.1)	Reference	—	Reference	—
Nonproliferative	423	52 (11.0)	2.75 (1.77–4.34)	<0.0001	2.31 (1.43–3.81)	0.0006
Proliferative	72	11 (13.2)	3.64 (1.75–7.03)	0.001	3.14 (1.40–6.15)	0.007
Nonproliferative or proliferative	495	63 (11.3)	2.87 (1.88–4.47)	<0.0001	2.41 (1.51–3.93)	0.0002
<b>Lower-limb amputation</b>						
Diabetic retinopathy at baseline						
Absent	782	11 (1.4)	Reference	—	Reference	—
Nonproliferative	465	32 (6.4)	4.71 (2.45–9.80)	<0.0001	4.58 (2.21–10.27)	<0.0001
Proliferative	76	9 (10.6)	8.32 (3.35–20.12)	<0.0001	8.45 (2.99–23.30)	0.0001
Nonproliferative or proliferative	541	41 (7.0)	5.21 (2.77–10.66)	<0.0001	4.97 (2.44–11.02)	<0.0001
<b>Lower-limb revascularization</b>						
Diabetic retinopathy at baseline						
Absent	745	26 (3.4)	Reference	—	Reference	—
Nonproliferative	466	42 (8.3)	2.53 (1.56–4.18)	0.0002	1.92 (1.13–3.29)	0.01
Proliferative	88	8 (8.3)	2.85 (1.21–6.03)	0.02	2.21 (0.89–4.97)	0.08
Nonproliferative or proliferative	554	50 (8.3)	2.58 (1.62–4.20)	<0.0001	1.95 (1.17–3.32)	0.01

HRs (95% CIs) were estimated by using Cox proportional hazards regression models for outcomes in participants with nonproliferative, proliferative, or any retinopathy versus those with no history of retinopathy (reference) at baseline. \*Adjusting for age, sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, eGFR, urinary ACR, plasma concentrations of HDL and LDL cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive, statin, metformin, and insulin therapies. Analyses included participants without a history of LEAD (for primary outcome), amputation (for lower-limb amputation secondary outcome), or revascularization (for lower-limb revascularization secondary outcome) at baseline. †*P* values <0.05 are significant.

**Table 3—Prognostic performance of diabetic retinopathy in stratifying risk of major LEAD**

Risk of major LEAD	Measures	<i>P</i> †
C statistic (95% CI) for basic model	0.766 (0.719–0.814)	
Change in C statistic (95% CI) for basic model + diabetic retinopathy*	0.023 (0.003–0.044)	0.02
IDI (95% CI)	0.209 (0.130–0.321)	<0.001
Categorical NRI (95% CI)	0.562 (0.382–0.799)	<0.001

The basic model (model 1) included age, sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, eGFR, urinary ACR, plasma concentrations of HDL and LDL cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive, statin, metformin and insulin therapies at baseline. IDI and categorical (5 and 10% risk thresholds) NRI tests were performed for 5-year risk of major LEAD associated with basic model plus baseline retinopathy vs. basic model alone. Analyses included participants without a baseline history of LEAD. \*Diabetic retinopathy was defined as a history of any (nonproliferative or proliferative) retinopathy at baseline. †*P* values <0.05 are significant.

## CONCLUSIONS

In this study, we investigated the association between nonproliferative and proliferative retinopathy and the occurrence of major LEAD in patients with type 2 diabetes without a history of LEAD at baseline. We also evaluated the potential role of diabetes, kidney disease, and cardiovascular risk factors and conditions in this association. We identified strong and consistent associations between diabetic retinopathy stages and 7-year risk of major LEAD. We showed that these associations were independent of a broad array of putative confounders and were not influenced by the competing risk of all-cause death.

Few studies have investigated prospectively the relationship between diabetic retinopathy and risk of LEAD in patients with type 2 diabetes, and they focused particularly on severe diabetic retinopathy (20,21). In the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) study, a history of microvascular disease, including severe retinopathy (defined as retinal photocoagulation therapy, proliferative retinopathy, macular edema, or blindness), at baseline was associated with a higher risk of major LEAD in patients with type 2 diabetes (20). Pongrac Barlovic et al. (21) also investigated the link between severe diabetic retinopathy (defined as such when laser photocoagulation was required) and the risk of major cardiovascular disease in the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) cohort. They identified an independent association between severe retinopathy and LEAD in people with long-standing type 1 diabetes. In our present study, we were able to extend those results in order to highlight some important issues. We found a dose response relationship between diabetic retinopathy stages and major LEAD. The incidence rates of major LEAD increased as diabetic retinopathy worsened (5.5, 14.6, and 20.1 per 1,000 patient-years in participants with absent, nonproliferative, and proliferative retinopathy, respectively), and the relative risk was twofold higher in patients with retinopathy since the nonproliferative retinopathy stage. A similar trend was observed when diabetic retinopathy was staged as absent, simple, or severe. We did not, however, observe an independent association between diabetic macular edema at baseline and a risk of LEAD during follow-up. This could be explained by the low prevalence of macular edema at baseline in our cohort. Further investigations are needed in order to determine the relationship between LEAD and macular edema, as accurately diagnosed by using modern retinal imaging systems (e.g., optical coherence tomography technologies).

Of note, the retinopathy-LEAD association was reliable across various subgroups by sex, age, duration of diabetes, HbA1c, blood pressure, history of DKD, tobacco smoking, or macrovascular disease at baseline. The higher risk of major LEAD related to diabetic retinopathy was remarkable in women, although the incidence was three times lower than that in men. We also observed a substantial increase in the risk of major LEAD in patients with diabetic retinopathy, even those with a shorter duration of diabetes, suggesting an early interaction between these two conditions. A previous study reported impaired microvascular function in the retina (retinal arteriolar dilation response to flickering light) early during the course of type 2 diabetes and in prediabetes (27). We observed a similar retinopathy-LEAD association in patients with and without a history of DKD at baseline. Likewise, a significant retinopathy-LEAD association was identified in the participants with type 1 diabetes without a history of DKD who were

included in the FinnDiane cohort (21). In addition to reduced eGFR (<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, as used to define chronic kidney disease in the FinnDiane study), we further considered a sustained increase in ACR (>30 mg/mmol) in our definition, which may allow the findings to be more reliable. Although a well-recognized link exists between diabetic retinopathy and cardiovascular disease and its risk factors (18,19,28), it is unlikely that this link could explain our results, as they remained significant after multivariable adjustment and after analyses of subgroups stratified by cardiovascular risk factors and disease. Of note, the retinopathy-LEAD association seemed to be higher among participants who have never smoked, although no evidence was observed for a significant interaction across smoking categories.

Our study highlights - to our knowledge for the first time - the prognostic performance of diabetic retinopathy in stratifying risk of major LEAD in people with type 2 diabetes. The history of diabetic retinopathy enhanced the C-statistic index with a substantial increment beyond a widespread range of potential prognostic determinants. Furthermore, IDI and NRI measures for 5-year risk of LEAD significantly improved when diabetic retinopathy burden was added to model 1. In the same vein, a recent study reported enhancement in the C-statistic related to retinal abnormalities to predict critical limb ischemia in the general population cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (11). This improvement was particularly remarkable in participants with diabetes (13%) in the ARIC study cohort. Taken together, these findings support the use of diabetic retinopathy as a valuable prognostic determinant to identify people with type 2 diabetes who are at high risk of adverse events related to lower-limb arteries.

The pathophysiological mechanisms by which diabetic retinopathy might predispose a person to a high risk of LEAD have not been fully investigated. The design of our study does not allow us to make any conclusion on a possible causal relationship, nor any etiological conclusion, but our results confirm and extend data supporting the involvement of microvascular dysfunction in the occurrence of LEAD. Although LEAD has been recognized as a traditional presentation of atherosclerosis affecting large vessels, recent data have provided evidence also linking LEAD to microvascular dysfunction (11,29). One study showed microvascular histological changes including thickening of the capillary basement membrane and a decrease in capillary density in neuroischemic diabetic foot (29). Diabetic retinopathy and LEAD may share some pathophysiologic processes, including low-grade inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction (30–37). Microvascular dysfunction occurs in LEAD, as do macrovascular changes, and together these affect the structure and function of endothelial cells, leading to decreased nitric oxide production, precapillary arteriole collapse, increased free radical production, inappropriate platelet activation, and leukocyte adhesion - all of which lead to microthrombosis within the capillaries and impaired oxygen exchange (38,39). Neovascularization arising from the vasa vasorum may also be a shared process in LEAD and microvascular disease (39). Further investigations are warranted in order to understand the mechanisms explaining the independent association between diabetic retinopathy and LEAD.

The key strength of our work is the collection of a comprehensive range of demographic, clinical, and biological features within a prospective cohort of patients with type 2 diabetes who were followed for



a median duration of 7 years (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles, 4, 10). Also, we investigated prespecified end points (limb loss or requirement of a revascularization procedure), which were adjudged within an independent adjudication committee process. There are limitations of our study to acknowledge. We did not evaluate early LEAD stages because we did not have accurate and comprehensive information concerning intermittent claudication, peripheral pulse palpation, and ankle-brachial index at baseline. The other main concern is the lack of information regarding peripheral neuropathy at baseline in our study. All amputees, however, had strong evidence for LEAD at the time of amputation, especially lower-limb arterial stenosis >50% with hemodynamic effects observed on ultrasound examination (94% of participants). At the same time, peripheral diabetic neuropathy was reported in 75% of amputees, and foot infection was reported in 50%, supporting limb loss as a dramatic consequence of several concomitant complications. Furthermore, diabetic retinopathy was also significantly associated with a required revascularization procedure, considered individually, although this association was mainly driven by nonproliferative retinopathy and was substantially weaker than what we found with amputation. Another limitation is related to diabetic retinopathy assessment, which we performed according to recommended standards of care, but we did not apply a quality control procedure, and retinopathy was not evaluated based on a prespecified research protocol. Finally, we studied a single-center French inpatient cohort predominantly composed of white Europeans, and our conclusions may not apply to people of other ethnic backgrounds nor be systematically generalizable to all people with type 2 diabetes.

In summary, we report a dose-response relationship between diabetic retinopathy stage and 7-year risk of major LEAD in patients with type 2 diabetes. This association was independent of key confounders, without heterogeneity across various subgroups. Diabetic retinopathy yielded incremental prognostic information for the risk of major LEAD, suggesting its potential use as a valuable predictor when stratifying risk of major LEAD in this population. Our findings encourage extensive monitoring in patients with diabetic retinopathy, irrespective of its stage, in order to prevent the development of major adverse limb events.

## REFERENCES

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, 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* 2013;382:1329–1340
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526
3. Nativel M, Potier L, Alexandre L, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:138
4. Fosse S, Hartemann-Heurtier A, Jacqueminet S, Ha Van G, Grimaldi A, Fagot-Campagna A. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabet Med* 2009;26:391–396
5. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:435–444
6. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:145–158.e21
7. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg* 2014;59:1291–1299
8. Mohammedi K, Woodward M, Zoungas S, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Absence of peripheral pulses and risk of major vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:2270–2277
9. Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108072
10. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. *Circulation* 2019;140:449–458
11. Yang C, Kwak L, Ballew SH, et al. Retinal microvascular findings and risk of incident peripheral artery disease: an analysis from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2020;294:62–71
12. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al.; Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013;1:e339–e349
13. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: a review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157: 107840
14. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al.; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016;39:1643–1649
15. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:292–299
16. Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, et al.; Veterans Affairs Diabetes Trial. Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care* 2008;31:952–957
17. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34:1238–1244
18. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, et al.; ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013;36:1266–1271
19. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588–597
20. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1796–1803
21. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Gordin D, et al.; FinnDiane Study Group. The association of severe diabetic retinopathy with cardiovascular outcomes in long-standing type 1 diabetes: a longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2018;41:2487–2494
22. Saulnier PJ, Gand E, Velho G, et al.; SURDIAGENE Study Group. Association of circulating biomarkers (adrenomedullin, TNFR1, and NTproBNP) with renal function decline in patients with type 2 diabetes: a French prospective cohort. *Diabetes Care* 2017;40:367–374

23. Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE, et al.; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677–1682
24. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509
25. Pencina MJ, D’Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004;23:2109–2123
26. Pencina MJ, D’Agostino RB Sr., D’Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157–172; discussion 207–212
27. Sorensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, et al. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the Maastricht Study. *Circulation* 2016;134:1339–1352
28. Lovshin JA, Lytvyn Y, Lovblom LE, et al. Retinopathy and RAAS activation: results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:273–280
29. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia* 2016;59:1542–1548
30. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R; Chennai Urban Rural Epidemiology Study-2. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 2004;27:1962–1967
31. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009;205:472–476
32. Lim LS, Ling LH, Cheung CM, et al. Relationship of systemic endothelial function and peripheral arterial stiffness with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2015;99:837–841
33. Nativel M, Schneider F, Saulnier PJ, et al. Prognostic values of inflammatory and redox status biomarkers on the risk of major lower extremity artery disease in individuals with type2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2162–2169
34. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M, et al. Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001;158:207–214
35. Kizu A, Koyama H, Tanaka S, et al. Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;170:87–91
36. Alivon M, Vo-Duc Phuong T, Vignon V, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: validation study of the pOpmetre. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:227–234
37. Caradu C, Couffinhal T, Chapouly C, et al. Restoring endothelial function by targeting desert hedgehog downstream of Klf2 improves critical limb ischemia in adults. *Circ Res* 2018;123:1053–1065
38. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;51:230–241
39. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(Suppl.):S35–S42

**Relationship between diabetic retinopathy stages and risk of major lower-extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes**

Ninon Foussard, Pierre-Jean Saulnier, Louis Potier, Stéphanie Ragot, Fabrice Schneider, Elise Gand,

Marie Monlun, Laurence Baillet-Blanco, Gilberto Velho, Michel Marre, Ronan Roussel, Vincent

Rigalleau, Kamel Mohammedi, Samy Hadjadj

On behalf of the SURDIAGENE Study Group

**Supplementary material**

**Supplemental Table 1.** Characteristics of participants according to diabetic retinopathy stages at baseline

**Supplemental Table 2.** Primary outcome by diabetic retinopathy stages (using an alternative definition) at baseline

**Supplemental Table 3.** Risks for minor and major lower-limb amputations by diabetic retinopathy stages at baseline

**Supplemental Table 1. Characteristics of participants according to diabetic retinopathy stages at baseline**

	Diabetic retinopathy			P
	Absent	Non-proliferative	Proliferative	
N	762 (58)	475 (36)	83 (6)	
<b>Clinical parameters</b>				
Female	334 (44)	210 (44)	36 (43)	0.98
Age (years)	64±11	66±10 <sup>a</sup>	64±9	0.02
Duration of diabetes (years)	11±9	18±10 <sup>a</sup>	18±11 <sup>a</sup>	<0.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32±6	31±6 <sup>a</sup>	32±6	0.08
Heart rate (beats per minute)	70±14	71±14	74±14	0.06
Systolic blood pressure (mmHg)	130±16	134±19 <sup>a</sup>	138±19 <sup>a</sup>	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	72±11	72±12	76±11 <sup>a,b</sup>	0.02
<b>Biological parameters</b>				
HbA1c (%)	7.6±1.5	8.1±1.5 <sup>a</sup>	8.2±1.8 <sup>a</sup>	<0.0001
HbA1c (mmol/mol)	59±17	65±16 <sup>a</sup>	66±20 <sup>a</sup>	
Urinary ACR (mg/mmol)	2 (1, 7)	5 (1, 21) <sup>a</sup>	27 (3, 117) <sup>a,b</sup>	<0.0001
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	77±22	70±26 <sup>a</sup>	65±28 <sup>a,b</sup>	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)	184±43	187±48	190±44	0.35
HDL cholesterol (mg/dl)	47±16	46±15	51±16	0.09
LDL cholesterol (mg/dl)	103±34	109±42 <sup>a</sup>	112±40 <sup>a</sup>	0.01
Triglycerides (mg/dl)	142 (101, 208)	134 (93, 200) <sup>a</sup>	121 (101,185)	0.04
<b>Medical history</b>				
Diabetic macular oedema	0	93 (20)	42 (51)	<0.0001
Diabetic kidney disease	201 (26)	194 (41)	54 (65)	<0.0001

Tabaco smoking				
Never	391 (51)	267 (56)	45 (54)	0.40
Former	282 (37)	165 (35)	31 (37)	
Current	89 (12)	43 (9)	7 (8)	
Number of cigarette packs / year	25 (10,40)	24 (10,40)	25 (10,37)	0.78
Macrovascular disease	244 (32)	174 (37)	33 (40)	0.13
<b>History of treatment use</b>				
Antihypertensive drugs	613 (80)	397 (84)	68 (82)	0.38
Statin	340 (45)	205 (43)	40 (48)	0.67
Fibrate	102 (13)	52 (11)	3 (4)	0.02
Antiplatelet or anticoagulant drugs	289 (38)	200 (42)	37 (45)	0.23
Metformin	407 (53)	212 (45)	28 (34)	0.0002
Insulin therapy	369 (48)	358 (75)	59 (71)	<0.0001

Data presented as numbers (%), mean±SD, or median (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles) for variables with skewed distribution (urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), triglycerides and number of cigarette packs per year). Comparisons of qualitative and quantitative parameters were performed using Chi-square and ANOVA tests, respectively. Tukey Kramer HSD test was performed following ANOVA to detect significant difference between subjects with absent (a) or non-proliferative retinopathy (b). Kruskal–Wallis test was used for comparisons of variables with skewed distribution. Analyses performed in participants without a baseline history of lower-extremity arterial disease. P<0.05 was considered as significant.

**Supplemental Table 2. Primary outcome by diabetic retinopathy stages at baseline using an alternative definition\***

		Major LEAD				
		No, n	Yes, n (%)	Incidence rate (95% CI) (per 1000 person-years)	HR (95% CI)	P
<b>Diabetic retinopathy stages at baseline</b>	<b>Absent</b>	731	31 (4.1)	5.5 (3.9 – 7.8)	Reference	
	<b>Simple</b>	343	38 (10.0)	13.5 (9.8 – 18.6)	2.28 (1.37 – 3.82)	0.001
	<b>Severe</b>	152	25 (14.1)	19.7 (13.2 – 29.4)	2.74 (1.49 – 4.99)	0.001

Hazard ratios (HR), with 95% confidence interval (CI), estimated using Cox proportional hazards regression model, for major lower-extremity arterial disease by retinopathy stages\*: absent (reference), simple (mild or moderate non proliferative) and severe (severe non-proliferative or proliferative). Analyses adjusted for age, sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-to- creatinine ratio, plasma concentrations of HDL and LDL-cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive, statin, metformin, and insulin therapies. Analyses performed in participants without a baseline history of lower-extremity arterial disease. P<0.05 was significant.

**Supplemental Table 3. Risks for minor and major lower-limb amputations by diabetic retinopathy stages at baseline**

		Minor amputation during follow-up		HR (95% CI)	P	Major amputation during follow-up		HR (95% CI)	P
		No, n	Yes, n (%)			No, n	Yes, n (%)		
<b>Diabetic retinopathy stages at baseline</b>	<b>Absent</b>	782	5 (0.6)	Reference		782	6 (0.8)	Reference	
	<b>Non-proliferative</b>	465	13 (2.7)	3.63 (1.25 – 12.09)	0.02	465	19 (3.9)	5.61 (2.09 – 17.85)	0.0004
	<b>Proliferative</b>	76	5 (6.2)	13.57 (3.31 – 56.13)	0.0005	76	4 (5.0)	6.73 (1.28 – 30.19)	0.03
	<b>Non-proliferative or proliferative</b>	541	18 (3.2)	4.48 (1.63 – 14.48)	0.003	541	23 (4.1)	5.72 (2.16 – 18.06)	0.0003

Hazard ratios (HR), with 95% confidence interval (CI), estimated using Cox proportional hazards regression models, for minor and major lower-limb amputations in participants with non-proliferative, proliferative or any retinopathy versus those with no history of retinopathy at baseline (reference). Analyses adjusted for age, sex, duration of diabetes, BMI, systolic blood pressure, estimated glomerular filtration rate, urinary albumin-to-creatinine ratio, HDL and LDL-cholesterol, history of tobacco smoking (never, former, current), history of macrovascular disease, and use of antihypertensive, statin, metformin and insulin therapies. Analyses performed in participants without a history of lower-limb amputation at baseline. P<0.05 was significant



## DISCUSSION

Nous avons étudié l'association entre les stades de rétinopathie diabétique et la survenue d'un événement d'AOMI majeure chez les patients atteints de diabète de type 2, sans antécédent d'AOMI à l'inclusion. Nous avons également évalué dans cette association le rôle potentiel de facteurs de confusion tels que l'âge, le sexe, la durée de diabète, l'index de masse corporelle, la pression artérielle systolique, le débit de filtration glomérulaire, l'albuminurie, le HDL-c, le LDL-c, le tabagisme, l'antécédent de maladie cardiovasculaire, les traitements anti-hypertenseurs ou anti-diabétiques. Nous avons observé des associations fortes entre les stades de rétinopathie diabétique et le risque de développer une AOMI majeure au cours d'un suivi de 7 ans. Ces associations étaient indépendantes de facteurs de confusion et n'étaient pas influencées par le risque compétitif de décès toutes causes confondues.

### Rétinopathie diabétique et risque d'AOMI

Peu d'études ont examiné de manière prospective la relation entre la rétinopathie diabétique et le risque d'AOMI chez les patients diabétiques de type 2, et ces études se concentraient en particulier sur le stade de rétinopathie diabétique sévère (82,83). Dans l'étude *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation* (ADVANCE), un antécédent de complication microvasculaire du diabète incluant un antécédent de rétinopathie sévère à l'inclusion (définie comme une rétinopathie traitée par photo-coagulation pan-rétinienne, une rétinopathie proliférative, un œdème maculaire ou une cécité), était associé à un risque élevé d'AOMI majeure chez les patients atteints de diabète de type 2 (82). Pongrac Barlovic et al (83) ont également étudié le lien entre la rétinopathie diabétique sévère (définie par un recours à un traitement par photo-coagulation au laser) et le risque de survenue de maladie cardiovasculaire sévère, chez les patients diabétiques de type 1 de la cohorte finlandaise de néphropathie diabétique FinnDiane (*Finnish Diabetic Nephropathy*), dans laquelle a été identifiée une association indépendante entre rétinopathie sévère et AOMI chez les patients avec diabète ancien.

Dans notre étude, nous avons pu étendre ces résultats : nous avons trouvé une association dose-réponse entre la sévérité de la rétinopathie diabétique et la survenue d'événements vasculaires périphériques majeurs. Les taux d'incidence de l'AOMI sévère augmentaient avec l'aggravation de la rétinopathie diabétique (5,5 ; 14,6 ; et 20,1 pour 1000 personnes-années chez les patients avec respectivement absence de rétinopathie, rétinopathie non proliférante et rétinopathie proliférante), avec un risque relatif deux fois plus élevé à partir du stade de rétinopathie non proliférante. Une tendance similaire a été observée lorsque la rétinopathie diabétique était classée comme absente, simple, ou sévère. Nous n'avons cependant pas observé d'association indépendante entre l'œdème maculaire diabétique à l'inclusion et un risque d'AOMI au cours du suivi. Cela pourrait s'expliquer par la faible prévalence de l'œdème maculaire à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE. Des études

supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la relation entre AOMI et œdème maculaire, notamment en diagnostiquant l'œdème maculaire plus précisément, à l'aide de techniques d'imagerie rétinienne plus performantes qu'un fond d'œil, telles que les techniques d'OCT.

Il faut noter que l'association entre rétinopathie et AOMI restait constante et homogène dans les différents sous-groupes tels que le sexe, l'âge, la durée du diabète, l'HbA1c, la tension artérielle, l'antécédent de néphropathie diabétique, le tabagisme ou l'antécédent de maladie cardiovasculaire à l'inclusion. Le risque le plus élevé d'AOMI associée à la rétinopathie diabétique était observé chez les femmes, malgré une incidence d'AOMI trois fois plus faible que chez les hommes. Nous avons également observé une augmentation significative du risque d'AOMI sévère chez les patients avec rétinopathie diabétique, même chez ceux dont le diagnostic de diabète était récent, suggérant une interaction précoce entre la rétinopathie diabétique et l'AOMI. Une étude précédente avait mis en évidence la survenue précoce d'une dysfonction microvasculaire rétinienne (dilatation des artéioles rétiniennes en réponse à un stimulus lumineux clignotant) au cours d'un diabète de type 2 et chez les patients à un stade prédiabétique (86). Nous avons observé, de façon identique, une association rétinopathie-AOMI quel que soit le statut rénal à l'inclusion. De même, une association significative entre rétinopathie et AOMI a été identifiée chez les patients diabétiques de type 1 sans néphropathie dans la cohorte FinnDiane (83). En plus d'utiliser la diminution du débit de filtration glomérulaire ( $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, telle qu'utilisée pour définir la maladie rénale chronique dans FinnDiane), nous avons également considéré l'augmentation de l'albuminurie ( $>30$  mg/mmol) dans notre définition de la néphropathie diabétique, afin d'accroître la fiabilité de nos conclusions. Bien qu'il existe un lien connu entre la rétinopathie diabétique, les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire (76,77,87), il semble peu probable que ce lien puisse à lui seul expliquer nos résultats, car ces résultats sont restés significatifs après considération (ajustement ou analyse de sous-groupes) des facteurs de risque traditionnels ou de la présence d'un antécédent de maladie cardiovasculaire. L'association observée semble être plus forte chez les patients sans antécédent de tabagisme, bien qu'aucune interaction significative n'ait été observée entre le tabagisme et la rétinopathie dans leur association avec l'AOMI.

Notre étude met en évidence pour la première fois, à notre connaissance, la valeur pronostique de la rétinopathie diabétique dans la stratification du risque d'AOMI majeure chez les patients diabétiques de type 2. La rétinopathie diabétique améliorait l'index des statistiques-C. De plus, les mesures de IDI et NRI pour le risque d'AOMI à 5 ans s'amélioraient significativement lorsque la rétinopathie diabétique était ajoutée au premier modèle statistique. De la même façon, une étude récente a montré que les anomalies rétiniennes amélioraient la prédiction du risque d'ischémie critique, stade ultime de l'AOMI, dans la cohorte ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*) de population générale (70). Dans cette cohorte, l'amélioration de l'index des statistiques-C était particulièrement importante chez les patients atteints de diabète (13%). Considérés ensemble, ces résultats soutiennent l'utilisation

potentielle de la rétinopathie diabétique comme facteur pronostique déterminant, dans l'identification des patients diabétiques de type 2 à haut risque de développer une AOMI majeure.

### **Mécanismes physiopathologiques susceptibles d'expliquer les liens entre rétinopathie et AOMI**

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels la rétinopathie diabétique pourrait prédisposer à un risque élevé d'AOMI, n'ont pas fait l'objet d'une enquête approfondie. La conception de notre étude ne nous permet pas de tirer une conclusion sur une éventuelle relation de cause à effet, ou étiologique, mais nos résultats confirment et étendent les données précédentes soutenant la participation d'une dysfonction microvasculaire dans le développement de l'AOMI. Bien que l'AOMI soit considérée comme une des présentations classiques de l'athérosclérose, affectant les grosses et les moyennes artères, des études récentes suggèrent un lien entre AOMI et dysfonction microvasculaire (70,71). Une étude a montré des modifications histologiques microvasculaires, notamment un épaissement de la membrane basale des capillaires et une diminution de densité capillaire dans le pied diabétique à composante neuro-ischémique (71). Rétinopathie diabétique et AOMI semblent partager certaines caractéristiques physiopathologiques comme l'inflammation de bas grade, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale (88-95). Une dysfonction microvasculaire se produit dans l'AOMI, en parallèle de modifications macrovasculaires, et l'ensemble de ces phénomènes affectent la structure et la fonction endothéliale, conduisant à une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), une occlusion des artérioles pré-capillaires, une augmentation de la production de radicaux libres, une activation plaquettaire inappropriée, une adhésion leucocytaire, pouvant favoriser le développement de micro-thromboses capillaires et d'une hypoxie (96,97). La néo-vascularisation issue du vasa vasorum pourrait également être un processus commun à l'AOMI et aux atteintes microvasculaires (97). Des études plus approfondies sont nécessaires pour comprendre les mécanismes exacts qui pourraient expliquer l'association indépendante entre la rétinopathie diabétique et l'AOMI.

### **Forces de l'étude**

La principale force de notre étude est le recueil complet d'un ensemble de caractéristiques clinico-biologiques au sein d'une cohorte prospective de patients atteints d'un diabète de type 2 suivis pendant une durée médiane de 7 (4, 10) ans. De plus, nous avons examiné des critères de jugement (amputation d'un membre ou la nécessité d'un geste de revascularisation) prédéfinis, et validés par un comité d'adjudication indépendant.

### **Limites de l'étude**

Notre étude présente un certain nombre de limites. Nous n'avons pas pu évaluer les stades précoces d'AOMI, en l'absence d'informations précises et complètes concernant la claudication intermittente, la présence de pouls artériel périphérique, et de valeurs d'IPS. Il manquait également des informations concernant la neuropathie périphérique à l'inclusion. Cependant, tous les patients qui

subissaient une amputation présentaient une preuve de la présence d'une artériopathie au moment de leur amputation : en particulier était retrouvée une sténose artérielle des membres inférieurs > 50% avec un impact hémodynamique chez 94% des patients amputés. Une neuropathie diabétique était présente chez 75% des patients ayant subi une amputation, et l'infection du pied était rapportée dans 50% des cas d'amputation, soutenant ainsi le fait que l'amputation d'un membre était multifactorielle avec composantes neurogène et infectieuse, mais surtout artérielle. De plus, la rétinopathie diabétique était également significativement associée à une procédure de revascularisation, considérée individuellement, mais principalement pour le stade de rétinopathie non proliférante ; et cette association était plus faible que l'association rétinopathie-amputation. Une autre limite de l'étude est liée à l'absence de protocole de recherche prédéfini pour évaluer la rétinopathie diabétique, dont les données ont été collectées à partir de dossiers médicaux des patients. Enfin, nous avons étudié une cohorte monocentrique de patients hospitalisés et en majorité composée de patients caucasiens. Nos conclusions ne peuvent donc pas être applicables à d'autres populations, ni être systématiquement généralisables à l'ensemble des patients atteints de diabète de type 2.

### **Conclusion**

En résumé, nous avons mis en évidence une relation dose-réponse entre les différents stades de rétinopathie diabétique et le risque de développer une AOMI majeure chez les patients diabétiques de type 2. Cette association était indépendante des principaux facteurs de risque et sans hétérogénéité à travers différents sous-groupes. La rétinopathie diabétique avait une valeur pronostique significative dans la prédiction du risque d'AOMI sévère, suggérant son utilisation potentielle en tant que facteur de prédiction dans la stratification du risque d'AOMI majeure.

Nos conclusions encouragent une surveillance minutieuse des patients diabétiques avec rétinopathie, quel que soit son stade, dans le but de prévenir le développement d'évènements majeurs d'AOMI.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(3):156-170.
2. Fosse S, Hartemann-Heurtier A, Jacqueminet S, Ha Van G, Grimaldi A, Fagot-Campagna A. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2009;26(4):391-396.
3. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2015;116(9):1509-1526.
4. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):138.
5. Forsythe RO, Brownrigg J, Hinchliffe RJ. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(5):435-444.
6. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients: A comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-1437.
7. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and Regional Burden of Death and Disability From Peripheral Artery Disease: 21 World Regions, 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;9(1):145-158.e21.
8. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(5):1291-1299.
9. Mohammadi K, Woodward M, Zoungas S, Li Q, Harrap S, Patel A, et al. Absence of Peripheral Pulses and Risk of Major Vascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2270-2277.
10. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108072.
11. Costa R.H.R. and al. Diabetic Foot. In: Navarro T., Dardik A., Junqueira D., Cisneros L, dir. *Vascular Diseases for the Non-Specialist*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p151-165
12. Silvestre JS. Silvestre Laboratory [Internet]. Paris : Team 6 Inserm U970-PARCC ; c2020. Disponible sur: <https://silvestrelab.weebly.com/>
13. Fontaine R, Kim M, Kieny R, Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helvetica Chimica Acta*. 1954;21(5-6):499-533.

14. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;26(3):517-538.
15. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante artérioscléreuse des membres inférieurs. In: Priollet P, dir. *Journal des maladies vasculaires*. Vol 31 - N° 4. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2006. p206-217.
16. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease: The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91(5):1472-1479.
17. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S105-18.
18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-376.
19. Glorian M, Limon I. L'athérosclérose, une maladie inflammatoire. In : *Revue francophones des laboratoires*. Vol 37 - N° 389. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2007. p43-48.
20. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circulation Journal*. 2017;81(3):281-289.
21. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(6):472-482.
22. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Mechanisms of Increased Vascular Superoxide Production in Human Diabetes Mellitus: Role of NAD(P)H Oxidase and Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 2002;105(14):1656-1662.
23. Chung SSM. Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(90003):233S - 236.
24. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
25. Geraldès P, King GL. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circulation Research*. 2010;106(8):1319-1331.
26. Du X-L, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(22):12222-12226.
27. Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Signaling During Disease: Regulation by Reactive Oxygen Species and Antioxidants. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(6):1607-1638.

28. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *The American Journal of Pathology*. 1992;140(3):665.
29. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):208-219.
30. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2013;1(6):e339-349.
31. Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107840.
32. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1643-1649.
33. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.
34. Kohner EM. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic Retinopathy at Diagnosis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(3):297.
35. Spijkerman AMW, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular Complications at Time of Diagnosis of Type 2 Diabetes Are Similar Among Diabetic Patients Detected by Targeted Screening and Patients Newly Diagnosed in General Practice: The Hoorn Screening Study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2604-2608.
36. Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, Johnsen KB, Sandbaek A, Lauritzen T. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87(3):270-274.
37. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44(2):156-163.
38. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(2):258-268.
39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-986.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853.

41. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Nemesure B, Hyman L, Schachat A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2003;110(5):941-947.
42. Chew EY. Association of Elevated Serum Lipid Levels With Retinal Hard Exudate in Diabetic Retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(9):1079.
43. Massin P, Feldman-Billard S. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique – 2016. Validé par la Société Francophone du Diabète (SFD) et par la Société Française d’Ophtalmologie (SFO). In : Halimi S, dir. *Médecine des maladies métaboliques*. Vol 10 - N° 8. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2016. p774-784.
44. Abbate M, Cravedi P, Iliev I, Remuzzi G, Ruggenenti P. Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy: Evidence from Clinical Trials and Perspectives. *Current Diabetes Reviews*. 2011;7(3):190-200.
45. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
46. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*. 1990;292(4):497-523.
47. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). *Ophtalmologie*. N°4. Paris : Elsevier Masson SAS ; 2017.
48. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1991;98(5):766-785.
49. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682.
50. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503.
51. the Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group, Ghanchi F. The Royal College of Ophthalmologists’ clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye*. 2013;27(2):285-287.
52. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1565-1576.
53. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600.



54. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Archives of Ophthalmology*. 1985;103(12):1796.
55. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye*. 2012;26(4):485-493.
56. Scott IU, Danis RP, Bressler SB, Bressler NM, Browning DJ, Qin H. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. *Retina*. 2009;29(5):613-617.
57. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye*. 2020;34(S1):1-51.
58. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115797.
59. Simunovic MP, Maberley DAL. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2015;35(10):1931-1942.
60. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *The Lancet*. 2010;376(9735):124-136.
61. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds). *Retinal Pharmacotherapeutics. Developments in Ophthalmology*. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 137-146.
62. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1227-1239.
63. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2005;48(7):1300-1306.
64. Park S-H, Park J-W, Park S-J, Kim K-Y, Chung J-W, Chun M-H, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia*. 2003;46(9):1260-1268.
65. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U, et al. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes*. 2017;66(9):2503-2510.
66. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:4940825.

67. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AEB, Al-Shabrawey M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2003;19(6):442-455.
68. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013;34:19-48.
69. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell and Bioscience*. 2014;4(1):27.
70. Yang C, Kwak L, Ballew SH, Jaar BG, Deal JA, Folsom AR, et al. Retinal microvascular findings and risk of incident peripheral artery disease: An analysis from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2020;294:62-71.
71. Fiordaliso F, Clerici G, Maggioni S, Caminiti M, Bisighini C, Novelli D, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer. *Diabetologia*. 2016;59(7):1542-1548.
72. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, et al. Microvascular Disease, Peripheral Artery Disease, and Amputation. *Circulation*. 2019;140(6):449-458.
73. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Retinopathy Predicts Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Men and Women. *Diabetes Care*. 2007;30(2):292-299.
74. Reaven PD, Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis M, Glander K, et al. Proliferative Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Is Related to Coronary Artery Calcium in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2008;31(5):952-957.
75. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic Retinopathy Predicts All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Both Type 1 and 2 Diabetes: Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-1244.
76. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic Retinopathy, Its Progression, and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1266-1271.
77. Brownrigg JRW, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(7):588-597.
78. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic Retinopathy and the Risk of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1742-1746.
79. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is Diabetic Retinopathy an Independent Risk Factor For Ischemic Stroke? *Stroke*. 2007;38(2):398-401.

80. Kawasaki R, Cheung N, Islam FMA, Klein R, Klein BEK, Cotch MF, et al. Is Diabetic Retinopathy Related to Subclinical Cardiovascular Disease? *Ophthalmology*. 2011;118(5):860-865.
81. Van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CDA, Polak BCP, Fuller JH, Sjolie AK, et al. Diabetic Retinopathy Is Associated With Mortality and Cardiovascular Disease Incidence: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1383-1389.
82. 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*. 2016;39(10):1796-1803.
83. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Gordin D, Kallio M, Forsblom C, King G, et al. The Association of Severe Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Outcomes in Long-standing Type 1 Diabetes: A Longitudinal Follow-up. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2487-2494.
84. Foussard N, Saulnier P-J, Potier L, Ragot S, Schneider F, Gand E, et al. Relationship Between Diabetic Retinopathy Stages and Risk of Major Lower-Extremity Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2751-2759.
85. Saulnier P-J, Gand E, Velho G, Mohammedi K, Zaoui P, Fraty M, et al. Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetes Care*. 2017;40(3):367-374.
86. Sörensen BM, Houben AJHM, Berendschot TTJM, Schouten JSAG, Kroon AA, Van der Kallen CJH, et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation*. 2016;134(18):1339-1352.
87. Lovshin JA, Lytvyn Y, Lovblom LE, Katz A, Boulet G, Bjornstad P, et al. Retinopathy and RAAS Activation: Results From the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):273-280.
88. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness With Diabetic Retinopathy: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care*. 2004;27(8):1962-1967.
89. Cardoso CRL, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):472-476.
90. Lim LS, Ling LH, Cheung CMG, Ong PG, Gong L, Tai ES, et al. Relationship of systemic endothelial function and peripheral arterial stiffness with diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(6):837-841.
91. Nativel M, Schneider F, Saulnier P-J, Gand E, Ragot S, Meilhac O, et al. Prognostic Values of Inflammatory and Redox Status Biomarkers on the Risk of Major Lower-Extremity Artery Disease in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2162-2169.

92. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M, Kawagishi T, Ishimura E, Inaba M, et al. Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2001;158(1):207-214.
93. Kizu A, Koyama H, Tanaka S, Maeno T, Komatsu M, Fukumoto S, et al. Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003;170(1):87-91.
94. Alivon M, Vo-Duc Phuong T, Vignon V, Bozec E, Khettab H, Hanon O, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015;108(4):227-234.
95. Caradu C, Couffinhal T, Chapouly C, Guimbal S, Hollier P-L, Ducasse E, et al. Restoring Endothelial Function by Targeting Desert Hedgehog Downstream of Klf2 Improves Critical Limb Ischemia in Adults. *Circulation Research*. 2018;123(9):1053-1065.
96. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2010;51(1):230-241.
97. Orasanu G, Plutzky J. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5):S35-42.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.