

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation pronostique de la mesure ambulatoire de la pression  
artérielle sur le risque d'amputation ou de revascularisation des  
membres inférieurs chez le patient diabétique de type 2 indemne de  
pathologie artérielle périphérique**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2021 à 14h  
au Pôle Formation

**par Diane-Flore EYMARD**

---

**JURY**

**Présidente :**

**Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Madame le Docteur Agathe LE CHEVALIER DE PREVILLE**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Pascal DELSART**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## **ABRÉVIATIONS**

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA II : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRP : C-Reactive Protein

DDP4 : Dipeptidylpeptidase-4

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECG : Electrocardiogramme

EDAMI : Echo-Doppler des Artères des Membres Inférieurs

EDAR : Echo-Doppler des Artères Rénales

EDTSA : Echo-Doppler des Troncs Supra Aortiques

ETT : Echographie Trans-Thoracique

FA : Fibrillation Atriale

FC : Fréquence Cardiaque

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HTA : HyperTension Artérielle

EYMARD Diane-Flore

IDM : Infarctus Du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IPS : Index de Pression Systolique

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NASCET : North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

NT-pro-BNP : N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PNN : Poly-Nucléaires Neutrophiles

SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil

SGLT2 : Sodium/Glucose co-Transporteur 2

WIFI : Wound, Ischemia and Foot Infection

## SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	7
A. Le diabète de type 2 .....	7
1. Définition.....	7
2. Epidémiologie .....	7
3. Pronostic.....	7
4. Thérapeutique.....	8
B. Complications vasculaires du diabète : AOMI et ischémie.....	12
1. Définition et prévalence .....	12
2. Clinique et diagnostic.....	13
3. Complications et pronostic.....	15
4. Prise en charge.....	16
C. HTA et diabète .....	17
D. Diabète et risque cardio-vasculaire, spécificités chez la femme .....	18
E. Objectifs de l'étude .....	18
MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	20
A. Population.....	20
B. Recueil des données .....	22
C. Analyses statistiques .....	24

RÉSULTATS .....	25
A. Caractéristiques de la population.....	25
B. Analyses univariées et multivariées.....	28
DISCUSSION .....	31
CONCLUSION.....	39
LÉGENDES DES FIGURES.....	39
BIBLIOGRAPHIE.....	40

## INTRODUCTION

### A. Le diabète de type 2

#### 1. Définition

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par un défaut de sécrétion de l'insuline, une résistance à l'action de celle-ci ou par l'association des deux.

Il est défini par une hyperglycémie chronique confirmée par un dosage de la glycémie à jeun  $\geq 1.26$  g/L à deux reprises ou à tout moment de la journée par une glycémie  $\geq 2$  g/L associée à la présence de symptômes de diabète (amaigrissement, polydipsie, polyurie). Depuis 2019, l'Association Américaine du Diabète recommande d'utiliser également l'HbA1c  $\geq 6.5\%$  comme moyen diagnostique [1].

#### 2. Epidémiologie

En 2017, près de 60 millions d'européens sont atteints du diabète dont la moitié ne sont pas diagnostiqués. Ces chiffres sont en augmentation constante ; ainsi des études prévoiraient plus de 600 millions de diabétiques en 2045 [2].

#### 3. Pronostic

Le pronostic de la maladie diabétique est principalement lié aux complications de celle-ci. On en distingue deux types : les complications macro-angiopathiques et micro-angiopathiques.

Les complications macro-angiopathiques sont représentées par les complications cardiaques (insuffisance coronarienne, IDM) et vasculaires périphériques (AOMI, AVC).

Les complications micro-angiopathiques sont quant à elles représentées par la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique, la neuropathie périphérique et la neuropathie autonome.

À âge égal, la mortalité toute cause confondue est 1.5 à 2 fois plus élevées chez les diabétiques que chez une population non diabétique [3] dont la majorité est de cause cardio-vasculaire.

#### 4. Thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du patient diabétique a beaucoup évolué ces dernières années avec l'apparition de nouvelles classes médicamenteuses.

Le premier élément repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques comme la perte de poids, une alimentation équilibrée, une activité physique régulière et le sevrage tabagique.

Le deuxième point du traitement repose sur un contrôle tensionnel avec une PA cible inférieure à 130/80 mmHg, un contrôle lipidique avec un LDL-cholestérol cible inférieur à 0.55 g/L ou à 1 g/L selon le risque cardio-vasculaire et un traitement anti-agrégant plaquettaire chez les patients à haut ou très haut risque cardio-vasculaire.

Concernant les thérapeutiques spécifiques du diabète, on retrouve cinq classes thérapeutiques principales selon leur mode d'action :

- « Les sensibilisateurs à l'insuline » principalement représentés par les biguanides
- « Les fournisseurs d'insuline » représentés par les sulfamides et les glinides
- « Les thérapies à base d'incrétine » représentées par les analogues GLP-1 et les inhibiteurs du DDP4
- « Les inhibiteurs de l'absorption gastro-intestinale du glucose » représentés par l'acarbose
- « Les inhibiteurs de la réabsorption rénale du glucose » représentés par les inhibiteurs du SGLT2

En plus de ces thérapeutiques orales, si les objectifs glycémiques du patient ne sont pas atteints, un traitement par insuline avec l'association d'insuline à action lente et à action rapide : « schéma basal-bolus » peut être mis en place après éducation thérapeutique du patient.

Les objectifs glycémiques sont de plus en plus individualisés afin de réduire au mieux les complications microvasculaires et à terme les complications macrovasculaires (Figure 1).

En effet, il a été démontré que de réduire l'HbA1c d'environ 1% réduisait le risque relatif de complications cardio-vasculaires de 15% [4].

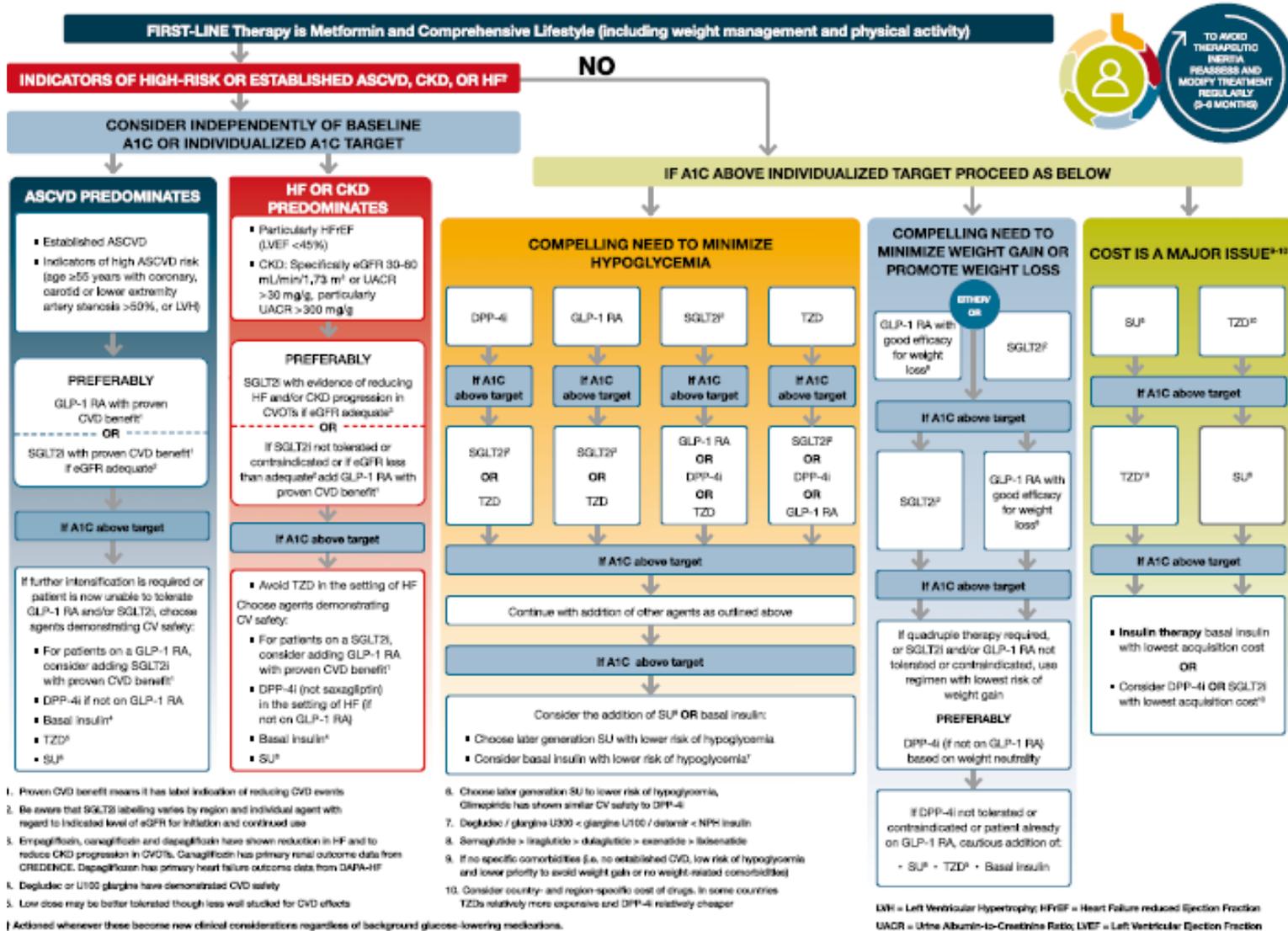
Ainsi, la plupart des patients diabétiques ont une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$ . Des mesures plus strictes sont recommandées chez des patients plus jeunes avec une découverte récente de diabète et l'absence de complications cardio-vasculaires ou chez les femmes enceintes avec un objectif  $\leq 6.5\%$ . De même, chez des patients plus âgés

avec une espérance de vie limitée et l'association de comorbidités, un objectif  $\leq 8\%$  voire  $9\%$  pourra être proposé.

En première intention, une monothérapie par metformine est proposée avec une augmentation progressive des doses jusqu'à deux à trois grammes par jour selon la tolérance. Si l'objectif n'est pas atteint, on propose alors une bithérapie en y associant les inhibiteurs de la DDP4 ou un sulfamide hypoglycémiant. Chez les patients à hauts risques cardio-vasculaires, on propose une bithérapie comprenant la metformine et un agoniste du GLP-1 ou inhibiteur du SGLT2. Si l'objectif n'est toujours pas atteint, on peut cette fois proposer une trithérapie orale ou la mise en route d'un traitement par insuline [5] (Figure 2).

	Profil du patient	HbA <sub>1c</sub> cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5 %
	Patients DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline
Personnes âgées <sup>1</sup>	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.	≤ 7 % <sup>2</sup>
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».	≤ 8,5 % <sup>3</sup> sans aller au-dessous de 7,5 % <sup>3</sup> en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline <sup>4</sup>
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline <sup>4</sup>
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) <sup>5</sup>	≤ 7 % <sup>2</sup>
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) <sup>5</sup>	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)
Patientes enceintes ou envisageant de l'être <sup>6</sup>	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

**Figure 1** : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [5].



**Figure 2 :** Stratégie thérapeutique du diabète [1].

## B. Complications vasculaires du diabète : AOMI et ischémie

### 1. Définition et prévalence

L'AOMI, troisième localisation par fréquence de l'athérosclérose après les artères coronaires et cérébrales, se caractérise par toute lésion athéromateuse significative des artères situées entre l'aorte et les artères digitales. Elle touche préférentiellement

les hommes (4H :1F). Elle se déclare vers 60-75 ans chez l'homme et 70-80 ans chez la femme. Les facteurs de risque principaux sont le tabac et le diabète ainsi que l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.

En 2015, la prévalence de l'AOMI est de 5.6% soit près de 236 millions de personnes [7].

En effet, un tiers des patients hospitalisés pour AOMI sont diabétiques. La prévalence de l'AOMI est corrélée avec la durée de la maladie, le contrôle glycémique, l'existence d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires et l'existence de lésions d'organe [8].

Le diabète est également un facteur de risque d'ischémie qui se caractérise par des douleurs de décubitus et/ou des ulcérations des membres inférieurs. Près de 50 à 70% des patients présentant une ischémie chronique sont diabétiques.

## 2. Clinique et diagnostic

La clinique est variable selon la localisation et l'étendue des lésions. Elle peut aller de l'abolition des pouls distaux à l'ulcération. Elle est représentée par plusieurs classifications dont celle de Leriche et Fontaine (Figure 3).

Clinique/Hémodynamique		Leriche et Fontaine	
Stade	Clinique	Grade	Clinique
1	Asymptomatique	I	Asymptomatique
2	Ischémie d'effort	II A	Claudication intermittente > 200 m
		II B	Claudication intermittente < 200 m
3	Ischémie de repos	III	Douleur de décubitus
		IV	Troubles trophiques

**Figure 3 :** Classifications de l'AOMI

Chez le diabétique, les lésions sont plus souvent localisées en sous-poplitée (artère poplitée, artères tibiales antérieure et postérieure et artère fibulaire).

Le dépistage de l'AOMI se fait généralement par la mesure des IPS à la cheville, caractérisé par le rapport des pressions systoliques de la cheville sur les pressions systoliques brachiales. L'IPS est pathologique en dessous de 0.9. En dessous de 0.6, l'AOMI est dite sévère. Un IPS supérieur à 1.3 témoigne d'une rigidité artérielle par médiacalcose.

Le dépistage peut également être complété par un écho-doppler des membres inférieurs pour obtenir un complément d'informations sur la localisation des lésions et le caractère hémodynamique.

### 3. Complications et pronostic

Le pronostic de l'AOMI est lié au pronostic local d'une part avec un risque d'aggravation estimé à 1.3% chez les adultes de plus de 40 ans en cas d'ischémie chronique du membre inférieur [9].

La classification WIFI proposée par l'ESC en 2017 permet de stratifier le risque d'amputation et les bénéfices d'une éventuelle revascularisation (Figure 4) [10]. Le risque d'un geste de revascularisation est de 22% et celui d'amputation est de 6% à 4 ans [11].

Score	Wound	Ischaemia			foot Infection
		ABI	Ankle pressure (mmHg)	Toe pressure or TcPO <sub>2</sub>	
0	No ulcer (ischaemic rest pain)	≥0.80	>100	≥60	No symptoms/signs of infection
1	Small, shallow ulcer (distal leg or foot), no gangrene	0.60 – 0.79	70 – 100	40 – 59	Local infection involving only skin and subcutaneous tissue
2	Deep ulcer (exposed bone, joint, or tendon) ± gangrenous changes limited to toes	0.40 – 0.59	50 – 70	30 – 39	Local infection involving deeper than skin/subcutaneous tissue
3	Extensive deep ulcer, full thickness heel ulcer ± extensive gangrene	<0.40	<50	<30	Systemic inflammatory response syndrome

One-year amputation risk																
Estimated risk of amputation at 1 year for each combination																
	Ischaemia – 0				Ischaemia – 1				Ischaemia – 2				Ischaemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	H	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	fl-0	fl-1	fl-2	fl-3												

ABI = ankle-brachial index; DM = diabetes mellitus; fl = foot Infection, H = high risk, L = low risk, M = moderate risk; PAD = peripheral arterial disease; TcPO<sub>2</sub> = transcutaneous oxygen pressure; VL = very low risk, W = wound; Wifi = Wound, Ischaemia, and foot Infection.

**Figure 4** : Classification WIFI [10].

D'autre part, il est lié à l'association fréquente avec des atteintes macrovasculaires cardiaques ou neurovasculaires.

La mortalité chez les patients amputés atteints jusqu'à 70% à 3 ans [12]. Elle est de 20% chez les patients ayant présenté une ischémie aigüe [13].

#### 4. Prise en charge

La base du traitement repose sur le contrôle strict des facteurs de risque cardio-vasculaires et de l'équilibre glycémique. En effet, les patients avec un bon équilibre glycémique en pré-procédure sont moins à risque de resténose ou de réintervention, ainsi qu'une tendance à moins d'amputation que les patients qui présentent un déséquilibre glycémique [14].

Récemment, grâce à l'étude COMPASS, il a été démontré chez les patients avec une atteinte vasculaire périphérique ou une atteinte coronaire associée à un IPS inférieur à 0.9 que l'association d'une faible dose d'anticoagulant oral par rivaroxaban deux fois par jour à de l'aspirine réduisait le risque d'évènement cardio-vasculaire en particulier le risque d'amputation des membres inférieurs, tout en augmentant le risque d'hémorragie majeure d'autre part [15].

Les patients au stade de claudication peuvent bénéficier de programme de rééducation vasculaire qui consistent en des entraînements physiques de 30 à 45 minutes, minimum trois fois par semaine.

La revascularisation des membres inférieurs doit être tentée à chaque fois que possible. L'amputation est quant à elle, une option de dernier recours en cas de pronostic vasculaire et fonctionnel sombre, d'infection ou de nécrose étendue avec l'absence de chance de sauvetage fonctionnel.

Le risque d'amputation d'orteils ou des membres inférieurs est plus élevé chez les patients diabétiques qui présentent une AOMI que les non diabétiques [16].

### C. HTA et diabète

L'HTA est très fréquemment associée au diabète avec 39% de patients déjà connus hypertendus au diagnostic de diabète [17].

L'association du diabète et de l'HTA augmente considérablement les complications micro et macro-vasculaires du diabète et la mortalité. Un bon équilibre tensionnel est indispensable.

Ainsi en plus des mesures hygiéno-diététiques, un traitement antihypertenseur doit être introduit si la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg par une bithérapie composée d'un IEC ou d'un ARA II avec un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique.

L'objectif tensionnel chez le diabétique est inférieur à 130/80 mmHg, avec une tolérance chez la personne âgée d'une cible comprise entre 130-140/80-90 mmHg.

Aussi un tiers des patients diabétiques normotendus cliniquement présentent en réalité une hypertension nocturne qui augmente considérablement les résistances vasculaires et la pression artérielle centrale [18]. Ainsi la mesure ambulatoire de la pression artérielle est un élément indispensable à la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques.

## D. Diabète et risque cardio-vasculaire, spécificités chez la femme

Être diabétique expose le patient à un risque cardio-vasculaire plus élevé (Figure 5).

<b>Very high risk</b>	Patients with DM <b>and</b> established CVD <b>or</b> other target organ damage <sup>b</sup> <b>or</b> three or more major risk factors <sup>c</sup> <b>or</b> early onset T1DM of long duration (>20 years)
<b>High risk</b>	Patients with DM duration $\geq 10$ years without target organ damage plus any other additional risk factor
<b>Moderate risk</b>	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

<sup>a</sup>Modified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.<sup>27</sup>

<sup>b</sup>Proteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

<sup>c</sup>Age, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

**Figure 5 :** Catégorisation du risque cardiovasculaire du patient diabétique [10].

Avec les progrès thérapeutiques, le nombre d'évènements cardio-vasculaires a diminué chez les patients diabétiques de type 2 de 38%. En revanche, le risque relatif de complications vasculaires au niveau des membres inférieurs reste élevé à 1.7 [19].

Il a été démontré un risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2 3,3 fois plus importants chez l'homme et 10,1 fois chez la femme par rapport à une population de patients non diabétiques [20].

## E. Objectifs de l'étude

L'artériopathie des membres inférieurs est une complication fréquente du diabète avec un pronostic moins bon que chez les patients non diabétiques.

La gestion de l'HTA est complexe mais apporte des bénéfices importants en terme de prévention cardio-vasculaire mais il n'existe pas d'étude dans la littérature actuelle qui porte sur l'amputation des membres inférieurs chez des patients diabétiques en prévention primaire.

Ainsi, l'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'apport des données de la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur le risque d'amputation ou de revascularisation des membres inférieurs chez une population de patients diabétiques de type 2 indemnes d'atteinte vasculaire sur les membres inférieurs.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

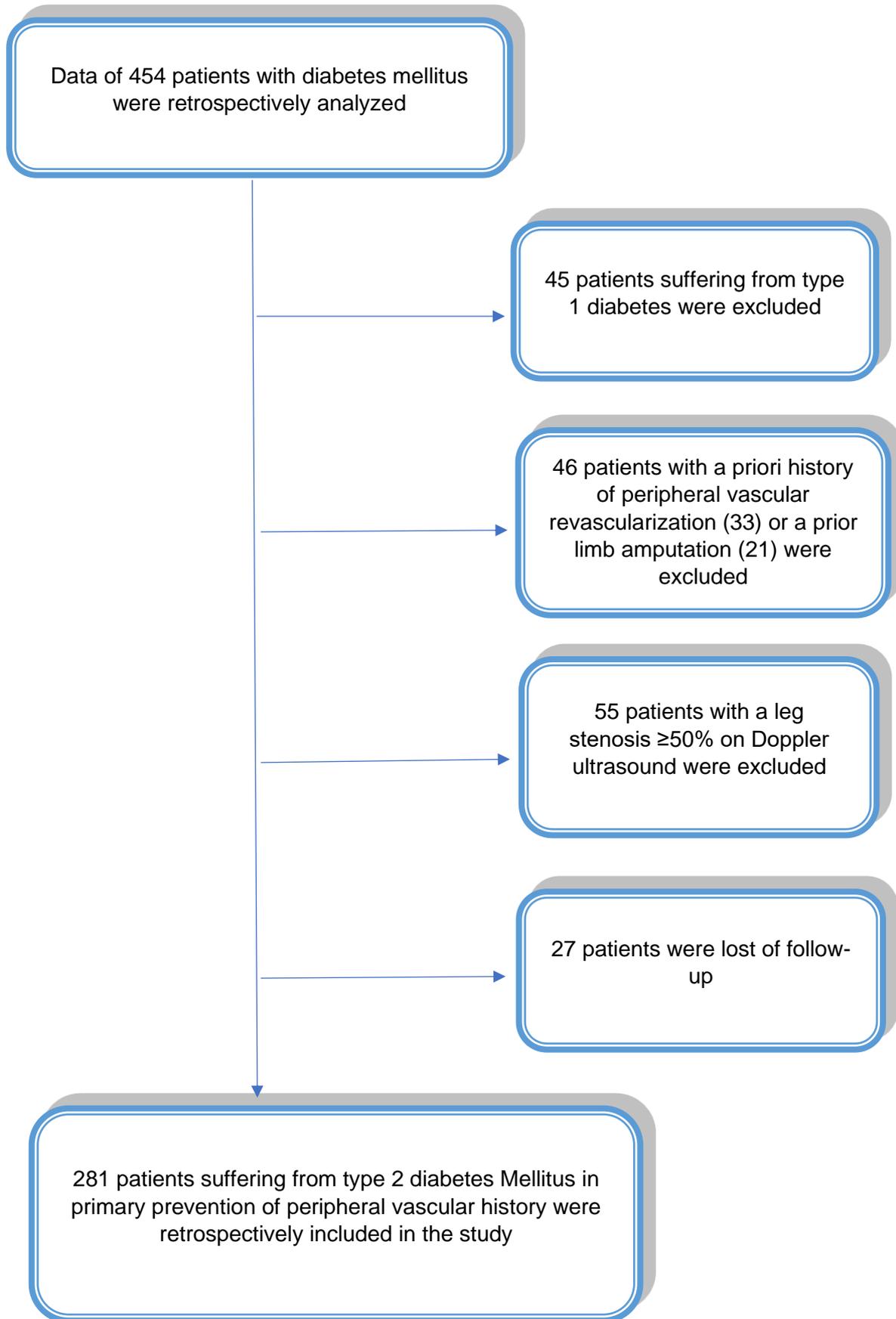
### A. Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, longitudinale, pronostique et monocentrique chez des patients diabétiques de type 2. Ces patients ont été adressés dans le service de Médecine Vasculaire et HTA du CHU de Lille par leur médecin traitant, diabétologue ou cardiologue.

Les critères d'inclusion étaient tous les patients de plus de 18 ans, diabétiques de type 2, hospitalisés dans le service entre janvier 2008 et décembre 2012 pour la réalisation d'un bilan cardio-vasculaire de dépistage de la maladie athéroscléreuse.

Les critères d'exclusion étaient les patients ayant une sténose  $\geq 50\%$  (connue ou découverte à l'admission) ou ayant déjà bénéficié d'une revascularisation ou d'une amputation d'un membre inférieur.

Ainsi, nous avons pu inclure 281 patients dans notre étude (Figure 6).



**Figure 6 :** Diagramme de flux de la population étudiée

## B. Recueil des données

Les patients adressés pour bilan cardio-vasculaire sont hospitalisés pour deux jours de manière programmée et bénéficient d'un bilan systématique qui comprend :

- Un interrogatoire qui comprenait : l'âge, le sexe, les antécédents personnels (dont les antécédents cérébro-vasculaires, de FA, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'AOMI, de SAS, l'existence d'une dyspnée ou de palpitations), les facteurs de risque cardio-vasculaire (à savoir une HTA, une dyslipidémie, un tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans, l'hérédité cardio-vasculaire), les traitements pris par le patient, l'ancienneté du diabète
- Un examen clinique et les mesures anthropométriques (poids, taille et calcul de l'IMC)
- La mesure des IPS
- Un ECG au repos. L'évaluation de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique est faite par la mesure de l'onde R en AVL
- Un bilan biologique qui comprenait une numération de la formule sanguine, le ionogramme, l'urée, la créatinine, la clairance de la créatinine selon MDRD, une micro-albuminurie, un bilan hépatique, un bilan lipidique, une glycémie à jeun, l'HbA1c et la CRP ultra sensible ainsi qu'un bilan urinaire comprenant la natriurèse, la protéinurie, la créatininurie et la glucosurie
- Une MAPA des 24 heures qui consiste à la prise de la PAS et PAD de jour (de 6h à 22h) puis de nuit (de 22h à 6h) ainsi que la FC de jour et de nuit. A partir de cette MAPA, le statut « dipper » (baisse >10% de la PAS nocturne par rapport à la PAS diurne), « non dipper » (baisse <10% de la PAS nocturne par rapport à la PAS diurne) ou « reverse dipper » (augmentation de la PAS nocturne par rapport à la PAS diurne) étaient définis.

- Un EDTSA, un EDAMI et un EDAR. En cas de sténose  $\geq 50\%$  au niveau du membre inférieur le patient est exclu de l'étude [21]. En cas de sténose  $\geq 50\%$  par la méthode NASCET des troncs supra-aortiques, le patient était considéré comme ayant un antécédant de maladie cérébro-vasculaire [21]

Les données initiales recueillies ont fait partie du travail de thèse de Madame Bénédicte LELIEVRE, soutenue le 22 septembre 2017 puis de celle de Monsieur Tristan JACQUIN DE MARGERIE, soutenue le 15 janvier 2019.

Le recueil des données pronostiques a eu lieu de juin à octobre 2020 en consultant les dossiers médicaux informatisés par le logiciel Sillage, en récupérant des courriers d'hospitalisation du patient ou par entretien téléphonique avec le médecin traitant du patient, le patient lui-même ou son entourage.

Les évènements suivants étaient ainsi recherchés ainsi que leur date de survenue :

- Revascularisation des membres inférieurs de l'axe iliaque jusque la distalité ou amputation supra ou trans-métatarsienne
- Décès de cause cardio-vasculaire ou non

Nous avons élaboré un critère primaire d'atteinte vasculaire périphérique composite de revascularisation des membres inférieurs ou d'amputation.

### C. Analyses statistiques

Les variables continues sont décrites en médiane avec les écarts interquartiles. Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentages. Les caractéristiques générales ont été comparées à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et du test de Chi-square ou le test de Fisher pour les variables qualitatives.

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une première atteinte vasculaire des membres inférieurs.

Les fonctions d'incidences cumulées avec le décès comme variable de compétition sont présentées. Le Hazard Ratio et les intervalles de confiance à 95% sont calculés avec le modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été testée visuellement en examinant les tracés de temps de survie par rapport au temps et en incluant des termes d'interaction dépendant du temps dans l'analyse de régression. Les variables continues ont été transformées en log avant d'être utilisées dans les modèles. Les variables associées avec un  $P < 0.05$  dans les analyses univariées ont été incluses dans un modèle progressif. La colinéarité a été exclue en construisant une matrice de corrélation entre les variables incluses dans le modèle.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA 14.2 (STATA Corporation, College Station, TX). La signification statistique a été supposée à  $P < 0,05$ .

## RÉSULTATS

### A. Caractéristiques de la population

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

Parameter	Dippers (n=110)	Nondippers (n=136)	Reverse Dippers (n=35)	P Value
<b>Clinical data</b>				
Age, years	58 [52-65]	58 [53-65]	61 [50-66]	0.812
Men	55 (50)	68 (50)	17 (49)	0.988
Current smoker	26 (24)	28 (21)	9 (26)	0.750
Prior history of coronary disease	4 (4)	6 (4)	3 (9)	0.474
Prior history of cerebrovascular disease	9 (8)	12 (9)	2 (6)	0.836
History of hypertension	97 (88)	126 (93)	34 (97)	0.201
Treatment for sleep apnea	12 (11)	11 (8)	4 (11)	0.701
Body Mass Index, Kg/m <sup>2</sup>	31 [28-36]	31 [28-35]	30 [28-36]	0.960
Abdominal circumference, cm	110 [101-119]	110 [102-120]	114 [108-122]	0.219
Duration of diabetes, months	132 [72-192]	138 [84-216]	132 [120-156]	0.671
Ankle brachial index	1.09 [1-1.19]	1.12 [1.02-1.2]	1.1 [1-1.18]	0.215
<b>Biological data</b>				
Haemoglobin level, g/dL	13.8 [12.9-14.8]	13.8 [12.6-14.6]	13.4 [12.6-14.6]	0.479
Creatinine level, mg/dL	8 [7-9]	8 [7-9]	8 [7-10]	0.443
eGFR, mL/mn/1.73m <sup>2</sup>	90 [78-106]	91 [75-107]	91 [75-112]	0.707
Creatininuria, mg/L	667 [444-1027]	741 [535-1162]	634 [782-1168]	0.227
Natriuresis, mEq/L	79 [60-98]	79 [61-102]	79 [60-85]	0.547

Continuous variables are presented using median [Q1- Q3]. Categorical variables are presented using N (%).

On retrouve 110 patients (39.1%) dippers, 136 (48.4%) non dippers et 35 (12.5%) reverse dipper.

Les caractéristiques anthropométriques, les antécédents cardio-vasculaires et les paramètres biologiques sont décrits dans le Tableau 1. Les trois groupes sont comparables en particulier sur le tabagisme (respectivement 24%, 21% et 26% dans les groupes dipper, non dipper et reverse dipper), l'ancienneté du diabète (132 mois dans les groupes dipper et reverse dipper et 138 mois dans le groupe non dipper) et les IPS (respectivement de 1.09, 1.12 et 1.1 dans les groupes dipper, non dipper et reverse dipper).

**Table 2. Cardiovascular and diabetes treatment at baseline.**

Parameter	Dippers (n=110)	Nondippers (n=136)	Reverse Dippers (n=35)	P Value
<b>Antihypertensive drugs</b>				
Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists	95 (86)	116 (85)	34 (97)	0.165
Calcium antagonists	59 (54)	64 (47)	19 (54)	0.528
Diuretics	44 (40)	55 (40)	13 (37)	0.938
Aldosterone antagonists	7 (6)	14 (10)	2 (6)	0.455
Beta-blockers	26 (24)	29 (21)	9 (26)	0.826
Number of antihypertensive drugs	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0.694
<b>Lipid lowering drugs</b>	94 (85)	120 (88)	33 (94)	0.373
<b>Antiplatelets</b>	73 (66)	93 (68)	27 (77)	0.485
<b>Antihyperglycemic drugs</b>				
Metformin	67 (61)	87 (64)	23 (66)	0.830
Sulfonylureas	39 (35)	49 (36)	18 (51)	0.201
Thiazolidinedione	6 (5)	14 (10)	3 (9)	0.386
Repaglinide	34 (31)	33 (24)	7 (20)	0.331
Incretin	26 (24)	45 (33)	15 (43)	0.068
Insulin	50 (45)	52 (38)	15 (43)	0.515

Les traitements à visée cardio-vasculaires ou anti-diabétiques sont décrits dans le Tableau 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes. En effet le score de traitement anti-hypertenseur est identique à 2 dans les trois groupes.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les prescriptions d'hypolipémiants et d'antiplaquettaires. De même le taux de prescription de metformine ou des autres antidiabétiques oraux et de l'insuline étaient identiques selon les groupes.

**Table 3. Cardiovascular risk factor control and target organ damage at baseline.**

Parameter	Dippers (n=110)	Nondippers (n=136)	Reverse Dippers (n=35)	P Value
<b>Blood pressure data</b>				
24-hour systolic BP, <i>mmHg</i>	129 [122-141]	134 [124-140]	139 [122-150]	0.152
24-hour diastolic BP, <i>mmHg</i>	76 [71-83]	76 [70-80]	78 [71-85]	0.556
24-h pulse pressure, <i>mmHg</i>	54 [47-63]	57 [50-63]	59 [49-67]	0.178
Day-time systolic BP, <i>mmHg</i>	136 [128-150]	136 [127-143]	137 [122-146]	0.409
Day-time diastolic BP, <i>mmHg</i>	81 [76-87]	79 [73-83]	77 [73-85]	0.031
Night-time systolic BP, <i>mmHg</i>	116 [109-126]	129 [118-136]	142 [124-154]	<0.001
Night-time diastolic BP, <i>mmHg</i>	67 [62-72]	71 [65-76]	78 [71-87]	<0.001
<b>Biological data</b>				
LDL cholesterol, <i>g/L</i>	0.92 [0.72-1.15]	0.91 [0.68-1.11]	1.04 [0.78-1.24]	0.146
HDL cholesterol, <i>g/L</i>	0.43 [0.35-0.53]	0.41 [0.35-0.5]	0.42 [0.35-0.56]	0.325
HbA1C, %	7.6 [6.8-9]	7.8 [6.8-9.2]	7.8 [6.8-9.2]	0.767
Proteinuria, <i>g/L</i>	0.08 [0.04-0.1]	0.08 [0.05-0.1]	0.08 [0.06-0.11]	0.624
<b>Left ventricular hypertrophy data</b>				
r wave AVL lead, <i>mm</i>	5 [3-8]	6 [3-8]	7 [5-11]	0.050

Les contrôles des facteurs de risque cardio-vasculaire et l'atteinte des organes cibles sont décrits dans le Tableau 3.

La PAS des 24h était plus élevée dans le groupe reverse dipper mais de manière non significative ( $P = 0.152$ ). Les PA diurnes sont équivalentes dans les trois groupes. En revanche les PA nocturnes étaient plus élevées dans le groupe reverse dipper 142/78 mmHg contre 116/67 mmHg dans le groupe dipper ( $P < 0.001$ ).

Les taux de LDL et HDL cholestérol, d'HbA1c ainsi que la protéinurie étaient similaires entre les groupes.

L'évaluation de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique par l'onde R en AVL semble être plus importante dans le groupe reverse dipper (7 mm) que dans le groupe dipper (5 mm) de manière non significative ( $P = 0.050$ ).

B. Analyses pronostiques évaluant l'association des variables d'intérêt avec le risque d'atteinte vasculaire périphérique dans le suivi.

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR [95% CI]	P Value	HR [95% CI]	P Value
Dippers	Reference	-	Reference	-
Nondippers	1.11 [0.38-3.19]	0.849	1.15 [0.39-3.39]	0.804
<b>Reverse Dippers</b>	<b>3.61 [1.16-11.2]</b>	<b>0.026</b>	<b>4.09 [1.29-12.9]</b>	<b>0.017</b>
Age	0.99 [0.92-1.07]	0.831		
Men	1.24 [0.51-2.99]	0.159		
Current smoker	1.16 [0.42-3.18]	0.777		
Body Mass Index	0.91 [0.72-1.15]	0.435		
<b>Ankle brachial index</b>	<b>0.66 [0.50-0.88]</b>	<b>0.005</b>	-	
Treatment for sleep apnea	1.00 [0.23-4.32]	0.996		
Diabetes duration	1.00 [0.96-1.05]	0.868		
<b>HbA1C</b>	<b>1.31 [1.07-1.59]</b>	<b>0.009</b>	<b>1.30 [1.04-1.63]</b>	<b>0.022</b>
Haemoglobin	0.96 [0.66-1.40]	0.836		
eGFR	1.09 [0.94-1.26]	0.272		
LDL cholesterol	0.98 [0.88-1.10]	0.776		
Natriuresis	0.95 [0.87-1.02]	0.162		
<b>Proteinuria</b>	<b>1.07 [1.03-1.11]</b>	<b>0.001</b>	<b>1.06 [1.02-1.11]</b>	<b>0.001</b>
> 2 antihypertensive drugs	1.08 [0.44-2.64]	0.866		
R wave AVL lead	1.00 [0.94-1.06]	0.947		
<b>24-hour systolic blood pressure</b>	<b>1.47 [1.07-2.03]</b>	<b>0.018</b>	-	
<b>24-hour diastolic blood pressure</b>	<b>1.60 [1.13-2.25]</b>	<b>0.008</b>	-	
Day-time systolic blood pressure	1.34 [0.96-1.87]	0.088		
<b>Day-time diastolic blood pressure</b>	<b>1.44 [1.02-2.04]</b>	<b>0.040</b>	-	
<b>Night-time systolic blood pressure</b>	<b>1.45 [1.09-1.93]</b>	<b>0.011</b>	-	
<b>Night-time diastolic blood pressure</b>	<b>1.56 [1.14-2.14]</b>	<b>0.006</b>	-	

Table 4.

In case of continuous data, a log transformation was used and HRs were calculated for a 10% increase in the variable.

Durant la période de suivi médian de 9.4 [7.7-10.6] ans, 20 évènements au niveau des membres inférieurs ont eu lieu, à savoir 13 amputations et 10 revascularisations (3 patients ont présenté les deux évènements), ainsi que 45 décès.

En analyse univariée, nous avons retrouvé un surrisque d'évènement vasculaire au niveau des membres inférieurs dans le groupe reverse dipper comparé au groupe dipper (HR 3.61 [1.16-11.2],  $P = 0.026$ ). Le profil non dipper n'est quant à lui pas associé à un surrisque (Tableau 4).

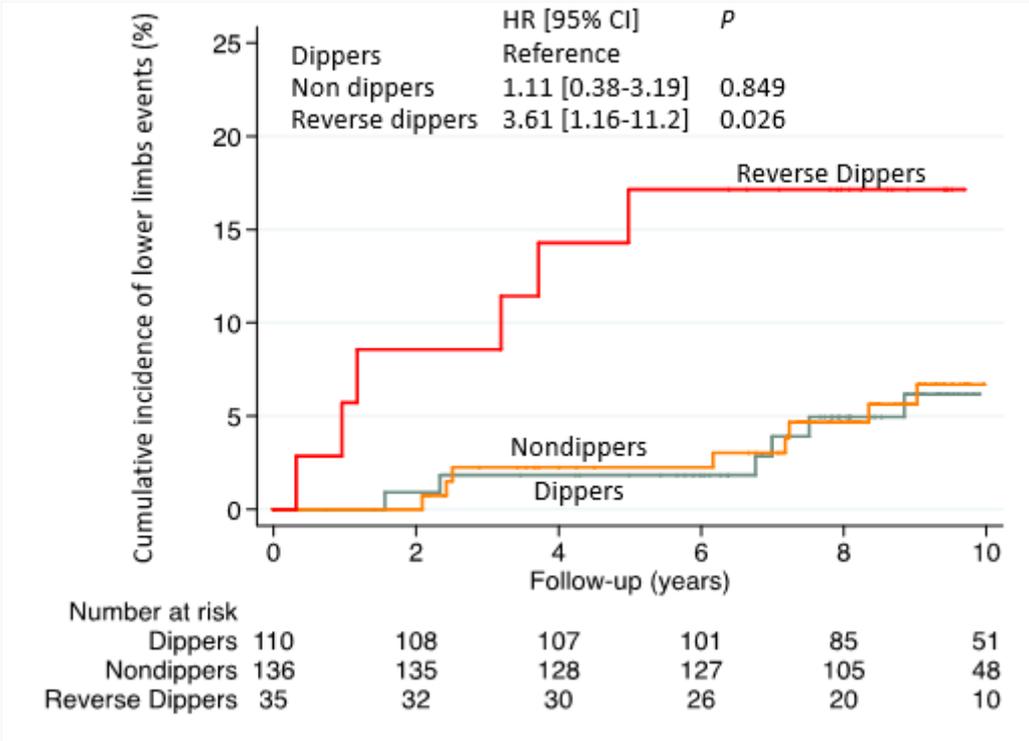
Nous avons également retrouvé une augmentation du risque avec l'IPS (HR 0.66 [0.50-0.88],  $P = 0.005$ ), de l'HbA1c (HR 1.31 [1.07-1.59],  $P = 0.009$ ) et de la protéinurie (HR 1.07 [1.03-1.11],  $P = 0.001$ ).

La PAS des 24h, la PAD des 24h, la PAD diurne, la PAS nocturne ainsi que la PAD nocturne sont également associées à un surrisque d'évènement (respectivement HR 1.47 [1.07-2.03],  $P = 0.018$  ; HR 1.60 [1.13-2.25],  $P = 0.008$  ; HR 1.44 [1.02-2.04],  $P = 0.040$  ; HR 1.45 [1.09-1.93],  $P = 0.011$  et HR 1.56 [1.14-2.14],  $P = 0.06$ ). Seule la PAS diurne ne démontre pas de surrisque significatif ( $P = 0.088$ ).

En analyse multivariée, le statut reverse dipper est un facteur de risque indépendant d'évènements vasculaires au niveau des membres inférieurs (HR 4.09 [1.29-12.9],  $P = 0.017$ ), de même que le niveau d'HbA1c (HR 1.30 [1.04-1.63],  $P = 0.022$ ) et la protéinurie (HR 1.06 [1.02-1.11],  $P = 0.001$ ).

La figure 7 représente le risque cumulatif d'amputation ou de revascularisation des membres inférieurs durant le suivi selon les différents dipping statuts. Le profil reverse dipper est associé à un surrisque d'évènements vasculaires périphériques (HR 3.61 [1.16-11.2],  $P = 0.026$ ), contrairement au profil non dipper (HR 1.11 [0.89-3.19],  $P = 0.849$ ).

Lorsque les évènements du critère principal de jugement sont analysés séparément, le profil reverse dipper est associé à un surrisque d'amputation (HR 4.49 [1.20-16.7],  $P = 0.025$ ). Le risque de revascularisation n'est quant à lui pas significatif (HR 1.07 [0.11-10.2],  $P = 0.956$ ).



**Figure 7 :** Impact du statut reverse dipper sur les événements vasculaires des membres inférieurs durant le suivi.

## DISCUSSION

Notre étude est la première à explorer la relation entre la PA nocturne et le statut dipping avec le risque d'évènements vasculaires au niveau des membres inférieurs de patients diabétiques de type 2. Le statut reverse dipper a été identifié comme un fort facteur prédictif indépendant d'évènements au niveau des membres inférieurs. Notre étude a été conduite sur une population indemne d'AOMI ou d'antécédent d'ulcères du pied qui sont les deux facteurs confondants d'amputation ou de revascularisation du membre inférieur dans cette population [22, 23]. L'équipe de Budiman-Mak a mis en évidence un lien entre le niveau d'hypertension artérielle (notamment la variabilité de la PAS entre différentes consultations) et le risque d'amputation chez des patients indemnes d'AOMI [24]. Mais l'utilisation des mesures ambulatoires n'a pas été évaluée pour cet évènement vasculaire.

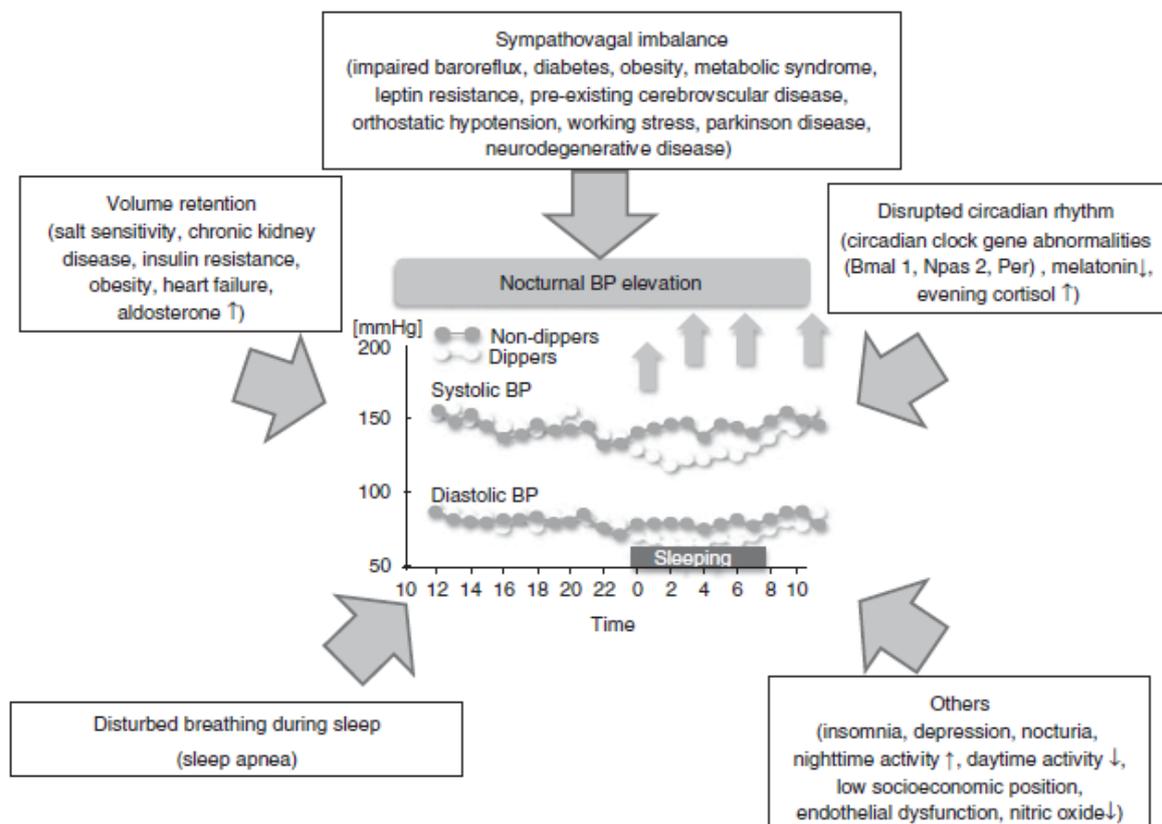
**Epidémiologie.** Il existe une forte prévalence des altérations de la pression artérielle chez les patients diabétiques. Selon Gorostidi et collaborateurs, on retrouve une prévalence des profils non dipper plus élevée que chez les patients non diabétiques (64.2% vs 51.6%) ainsi qu'un effet « blouse blanche » plus fréquent (33%) [25]. Dans notre travail, on retrouve une prévalence du profil non dipper plutôt aux alentours de 48.4%. L'effet blouse blanche n'a pas été analysé dans notre étude. Le diabète de type 2 est associé également au statut reverse dipper [26]. L'étude d'Ayala et collaborateurs qui inclut 12765 patients dont 2954 diabétiques, a montré une prévalence plus importante de reverse dipper (19.9%) chez les patients hypertendus diabétiques [27] contre 8.1% chez les patients non diabétiques. Dans notre étude,

nous retrouvons une prévalence de 12.9% de reverse dipper. Ces chiffres sont proches d'une étude japonaise conduite chez des patients diabétiques de type 2 asymptomatiques où la prévalence est aux alentours de 9% [28]. Ces observations confirment la forte prévalence et l'intérêt potentiel de l'étude du statut d'hypertension artérielle nocturne chez les patients diabétiques.

**Association pronostique.** Une étude a mis en évidence qu'à des niveaux de PA systolique équivalents, les anomalies du rythme circadien et la détérioration du dipping statut sont des facteurs de risque indépendants d'altération d'organes cibles [29]. Hansen et ses collaborateurs ont démontré que l'HTA nocturne, dont la prévalence atteint 6 à 10% dans la population générale, est un facteur de risque significatif de mortalité et morbidité cardio-vasculaire en population générale et chez les patients hypertendus [30]. L'équipe de Muxfeldt a prouvé que les patients non dippers avaient un risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire multiplié par deux, indépendamment de la pression artérielle des 24h ou des autres facteurs de risque cardio-vasculaires [31] avec notamment des patients plus à risque de cardiopathie hypertrophique, d'accident vasculaire cérébral silencieux, de microalbuminurie [32, 33] et de neuropathie [34].

Le profil reverse dipper semble être de plus mauvais pronostic avec une majoration de la mortalité et des évènements cardio-vasculaires et en particulier une augmentation des IDM chez des patients sans antécédents cardio-vasculaires majeurs [35, 36]. Le statut reverse dipper est associé à une augmentation du risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs chez les diabétiques [28,37]. Cependant, cette association entre le profil reverse dipper et le risque d'évènements vasculaire des membres inférieurs n'a pas encore été étudié, probablement que le risque d'amputation est l'évènement le plus tardif dans la vie du patient diabétique [38].

**Physiopathologie du dipping : relation avec rigidité vasculaire accrue.** La physiopathologie des variations de pression artérielle et de l'HTA nocturne est complexe et multifactorielle (Figure 8).



**Figure 8 :** Physiopathologie de l'altération des PA nocturnes [39].

Les mécanismes influençant le dipping statut sont nombreux et insuffisamment compris. La dégradation de la fonction rénale est associée à un taux plus élevé de profil reverse dipper [40]. Dans notre population, nous n'avons pas observé de différence significative concernant la fonction rénale et le score de traitement anti-hypertenseur entre les trois groupes.

L'équipe de Jerrard-Dune s'est intéressée à la compliance et la rigidité artérielle par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls aortique et l'augmentation de l'index aortique. Les résultats de l'étude démontrent que les patients reverse dippers présentent des vitesses de l'onde de pouls aortique plus importantes, moins de variabilité diurne et nocturne de la fréquence cardiaque, ainsi que des pressions pulsées plus larges la nuit par rapport aux autres profils de dipping statut. Cela suggère une altération du tonus sympathique pendant la nuit, et une atteinte du baroréflexe en cas de rigidité vasculaire accrue [41].

L'étude de Boos et collaborateurs a étudié quant à elle l'index ambulatoire de rigidité artérielle, qui par le fait d'artères moins dilatables entraîne une baisse de la pression artérielle nocturne et de la pression pulsée (augmentée chez les patients reverse dippers) et est fortement corrélé à une augmentation de la concentration en PNN. Cet index est significativement associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire [42].

**Physiopathologie du dipping : hyperactivité sympathique et balance sympathico-vagale.** Les patients reverse dipper présentent une activation plus importante du système sympathique par rapport aux autres profils dippers et ce degré d'activation sympathique est inversement corrélé à l'amplitude de la chute des PAS ou PAD nocturnes [43]. Le statut reverse dipper est probablement la conséquence d'une neuropathie autonome cardiaque. Cette neuropathie autonome cardiaque est associée à une altération des fonctions vasculaires périphériques et microvasculaires influençant le risque d'amputation [44]. Les patients hypertendus diabétiques ont une balance sympatho-vagale altérée et une activité sympathique plus importante [45]. Ce phénomène est également observé chez les patients obèses ou atteints de syndrome

d'apnée du sommeil [46]. Toutefois, l'IMC et la prévalence d'apnée du sommeil traitée étaient équivalents entre les groupes de notre travail. La prévalence de la neuropathie autonome cardiaque augmente avec l'âge et la durée du diabète, sa sévérité quant à elle augmente avec l'HTA et un contrôle glycémique faible [44]. Dans notre étude, nous avons observé des proportions similaires de patients obèses et atteints de syndrome d'apnée du sommeil ainsi que la durée de diabète, les niveaux d'HbA1c à l'inclusion et les niveaux de pression artérielle entre les groupes. Donc nous pouvons émettre l'hypothèse que la neuropathie autonome cardiaque n'est pas le seul mécanisme qui influence le statut reverse dipper. De plus, dans l'analyse pronostique le profil reverse dipper et l'HbA1c à l'inclusion sont deux facteurs pronostiques indépendant d'évènements vasculaires des membres inférieurs.

L'association entre la neuropathie périphérique et le profil reverse dipper n'est pas établie. Najafi et associés ont récemment identifié une association entre la neuropathie périphérique et le statut non dipper, mais pas avec le profil reverse dipper [34]. Les données sur la neuropathie n'étaient pas disponibles pour notre population mais il semble que le profil reverse dipper influence le risque d'évènement vasculaire des membres inférieurs indépendamment de la présence d'une neuropathie diabétique périphérique.

**Physiopathologie du dipping : association avec rétention sodée.** Un autre mécanisme pourrait être expliqué par le fait que la pression artérielle est déterminée principalement par la natriurèse nocturne activée par le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique [47, 48]. Les patients normotendus présentent une natriurèse nocturne basse par rapport aux patients hypertendus qui présentent une excrétion plus élevée de sodium la nuit [49]. Si l'on compare les dipping statuts,

les patients non dippers présentent une rétention de sodium élevée la journée qui semble être due à une action importante anti-natriurétique lors des activités [50]. L'équipe de UZU ont montré que les patients hypertendus « sensibles au sodium » étaient plus à risque d'être non dipper [51]. Ainsi nous pouvons suggérer qu'il existe différentes limites à l'excrétion de sodium en fonction des capacités des individus et que les patients « sensibles au sodium » doivent excréter des taux de sodium plus importants la nuit afin de maintenir la balance sodée de l'organisme qui se manifeste par une augmentation de la pression artérielle nocturne et de ce fait un non dipping [50].

Certains auteurs suggèrent que la prise de sel chez les patients « sensibles au sodium » est également associée à une absence de dipping nocturne [52]. Dans notre population, la consommation de sodium qui est évaluée par la natriurèse était équivalente entre les groupes. L'excrétion de sodium est influencée par la pression rénale et l'utilisation de diurétiques. Les contrôles tensionnels et la proportion d'utilisation de diurétiques étaient semblables entre les différents groupes. Ainsi, une des pistes dans la prise en charge de ces patients est de rétablir un rythme circadien normal par rapport à la pression artérielle et l'excrétion de sodium par la prise de diurétiques, IEC, ARA2 ou d'inhibiteurs calciques associée à une alimentation pauvre en sodium [50].

**Risque d'évènements vasculaires et athérosclérose.** Dans notre étude, nous avons choisi d'explorer une population indemne d'AOMI. Les patients ayant des antécédents de revascularisation périphérique ou une sténose  $\geq 50\%$  au niveau des membres inférieurs ont été exclus. Malgré cela, un IPS bas était associé à un surrisque d'évènements vasculaires des membres inférieurs. Un IPS bas est le signe d'une

athérosclérose diffuse ou d'une rigidité vasculaire mais n'est pas un marqueur indépendant d'évènement vasculaire des membres inférieurs. Les données disponibles sur l'athérosclérose infra clinique et le statut reverse dipper ne sont pas sans ambiguïté [53, 54].

**Risque d'évènements et atteinte microvasculaire du diabète.** Une des forces de notre étude est de montrer que l'association entre le profil reverse dipper et le risque d'évènements vasculaires des membres inférieurs est indépendante de la protéinurie, parce qu'il est connu que les niveaux de protéinurie sont plus importants chez les patients reverse dipper [55]. De plus, la protéinurie est associée à un surrisque d'évènements vasculaire des membres inférieurs. Shin et collaborateurs ont montré que la protéinurie aidait à discriminer différents facteurs cliniques d'amputation des membres inférieurs dans une population atteinte de maladie artérielle périphérique [56]. Une méta analyse antérieure a mis en évidence un surrisque d'amputation en cas de protéinurie chez des patients diabétiques indemnes d'AOMI [57]. La protéinurie est non seulement un marqueur d'atteinte d'organe cible mais elle est également associée à une altération microvasculaire et une dysfonction endothéliale [58]. Ces deux marqueurs d'altération vasculaire infra clinique peuvent expliquer l'augmentation du risque en cas de protéinurie.

**Risque d'évènements et paramètres métaboliques.** Enfin, le risque d'amputation des membres inférieurs est associé à des niveaux de glucose élevé [59]. Dans notre travail, l'HbA1c à l'inclusion était un marqueur prédicteur important d'évènements vasculaires au niveau des membres inférieurs. Donc nos résultats montrent que le

statut reverse dipper est un marqueur fort et indépendant d'évènements vasculaires des membres inférieurs.

**Hypothèse à développer suite à ces résultats.** L'administration des médicaments anti-hypertenseurs au coucher semble être favorable chez les patients diabétiques avec de l'HTA nocturne pour optimiser le contrôle de la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire [60, 61]. Plusieurs travaux ont étudié l'influence des thérapeutiques anti-hypertensives sur le risque d'évènement vasculaire des membres inférieurs en intégrant une approche chrono-thérapeutique. De ce fait, des études ont suggéré la prise des antihypertenseurs au coucher afin de réduire la PA nocturne et des 24h, de réduire l'inflammation via la CRP et d'augmenter la natriurèse [60].

**Limites.** Notre travail comporte quelques limites : il s'agit d'une étude mono centrique avec une analyse rétrospective. La MAPA a été réalisée à l'inclusion, la variation des paramètres de la pression artérielle et les modifications de traitements anti-hypertenseurs pendant le suivi ne sont pas disponibles. Les modifications des traitements anti-hypertenseurs et anti-diabétiques ainsi que l'observance thérapeutique doivent influencer les résultats. L'autre principale limite repose sur le faible nombre d'évènements par rapport aux nombres de patients étudiés qui a pu limiter la puissance des analyses statistiques.

## CONCLUSION

Notre étude montre ainsi le lien entre le risque d'amputation ou de revascularisation des membres inférieurs avec l'HTA nocturne et tout particulièrement chez les patients reverse dippers. La MAPA a donc une place particulièrement importante dans la prévention cardio-vasculaire et la prise en charge de ces patients diabétiques afin de connaître le profil du patient.

Des études complémentaires avec des effectifs plus conséquents de patients seraient utiles afin de confirmer ces résultats et évaluer l'impact de ceux-ci en pratique courante.

## LÉGENDES DES FIGURES

**Figure 1** : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [5].

**Figure 2** : Stratégie thérapeutique du diabète [1].

**Figure 3** : Classifications de l'AOMI

**Figure 4** : Classification WIFI [10].

**Figure 5** : Catégorisation du risque cardiovasculaire du patient diabétique [10].

**Figure 6** : Diagramme de flux de la population étudiée.

**Figure 7** : Impact du statut reverse dipper sur les événements vasculaires des membres inférieurs durant le suivi.

**Figure 8** : Physiopathologie de l'altération des PA nocturnes [39].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42:S13\_S28.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019).
- [3] Institut de veille sanitaire, Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: InVS; 2010. [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf)
- [4] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009;373:1765\_1772.
- [5] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al ; pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. Médecine des Maladies Métaboliques 2019; 13 :711-732.
- [6] F, Cosentino, Grant Pj, Aboyans V, Bailey Cj, Ceriello A, Delgado V, Federici M, et al. « 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD ». European heart journal. Eur Heart J, 1 juillet 2020.

[7] Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, Fowkes FGR, Fowkes FJI, Rudan I. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8:e721–e729.

[8] Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509\_1526.

[9] Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, Zakharyan A, Hirsch AT. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 2014; 60:686–95.e2

[10] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763\_816.

[11] Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014; 35:2864–2872.

[12] Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J, Peterson ED. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am Heart J*. 2013; 165:809–15, 815.e1.

[13] Clason AE, Stonebridge PA, Duncan AJ, Nolan B, Jenkins AM, Ruckley CV. Acute ischaemia of the lower limb: the effect of centralizing vascular surgical services on morbidity and mortality. *Br J Surg*. 1989; 76:592–593.

[14] Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014; 19:307.

[15] Anand, Sonia S., Jackie Bosch, John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Rafael Diaz, Peter Widimsky, Victor Aboyans, et al. « Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Lancet* (London, England) 391, no 10117 (20 janvier 2018): 219-29.

[16] Bird CE, Criqui MH, Fronck A, et al. Quantitative and qualitative progression of peripheral arterial disease by non-invasive testing. *Vasc Med* 1999; 4:15.

[17] Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309.

[18] Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1258–1264.

[19] Norhammar, Anna, Johan Bodegård, Thomas Nyström, Marcus Thuresson, Jan W. Eriksson, et David Nathanson. « Incidence, Prevalence and Mortality of Type 2 Diabetes Requiring Glucose-Lowering Treatment, and Associated Risks of Cardiovascular Complications: A Nationwide Study in Sweden, 2006-2013 ». *Diabetologia* 59, no 8 (août 2016): 1692-1701.

[20] Juutilainen, Auni, Seppo Lehto, Tapani Rönnemaa, Kalevi Pyörälä, et Markku Laakso. « Similarity of the Impact of Type 1 and Type 2 Diabetes on Cardiovascular Mortality in Middle-Aged Subjects ». *Diabetes Care* 31, no 4 (avril 2008): 714-19.

[21] Sprynger, Muriel, Fausto Rigo, Marie Moonen, Victor Aboyans, Thor Edvardsen, Monica L. de Alcantara, Marianne Brodmann, et al. « Focus on Echovascular Imaging Assessment of Arterial Disease: Complement to the ESC Guidelines (PARTIM 1) in Collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases ». *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 19, no 11 (1 novembre 2018): 1195-1221.

[22] Humphries, Misty D., Ann Brunson, Chin-Shang Li, Joy Melnikow, et Patrick S. Romano. « Amputation Trends for Patients with Lower Extremity Ulcers Due to Diabetes and Peripheral Artery Disease Using Statewide Data ». *Journal of Vascular Surgery* 64, no 6 (décembre 2016): 1747-1755.e3.

[23] Paul, Sanjoy K., Deepak L. Bhatt, et Olga Montvida. « The Association of Amputations and Peripheral Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sodium-Glucose Cotransporter Type-2 Inhibitors: Real-World Study ». *European Heart Journal* 42, no 18 (7 mai 2021): 1728-38.

[24] Budiman-Mak, Elly, Noam Epstein, Meghan Brennan, Rodney Stuck, Marylou Guihan, Zhiping Huo, Nicholas Emanuele, et Min-Woong Sohn. « Systolic Blood

Pressure Variability and Lower Extremity Amputation in a Non-Elderly Population with Diabetes ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 114 (avril 2016): 75-82.

[25] Gorostidi, Manuel, Alejandro de la Sierra, Olga González-Albarrán, Julián Segura, Juan J. de la Cruz, Ernest Vinyoles, José L. Llisterri, et al. « Abnormalities in Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Hypertensive Patients with Diabetes ». *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 34, no 11 (novembre 2011): 1185-89.

[26] Su, Dan, Qi Guo, Ya Gao, Jin Han, Bin Yan, Liyuan Peng, Anqi Song, Fuling Zhou, et Gang Wang. « The Relationship between Red Blood Cell Distribution Width and Blood Pressure Abnormal Dipping in Patients with Essential Hypertension: A Cross-Sectional Study ». *BMJ Open* 6, no 2 (23 février 2016): e010456.-

[27] Ayala, Diana E., Ana Moyá, Juan J. Crespo, Carmen Castiñeira, Manuel Domínguez-Sardiña, Sonia Gomara, Elvira Sineiro, et al. « Circadian Pattern of Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients with and without Type 2 Diabetes ». *Chronobiology International* 30, no 1-2 (mars 2013): 99-115.

[28] Eguchi, Kazuo, Joji Ishikawa, Satoshi Hoshide, Thomas G. Pickering, Joseph E. Schwartz, Kazuyuki Shimada, et Kazuomi Kario. « Night Time Blood Pressure Variability Is a Strong Predictor for Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes ». *American Journal of Hypertension* 22, no 1 (janvier 2009): 46-51.

[29] Akbay, Ertan, Ali Çoner, Sinan Akıncı, Ali Rıza Demir, et Aydın Toktamiş. « Which Is Responsible for Target Organ Damage in Masked Hypertension? Is It an Increase in Blood Pressure or a Disruption of the Circadian Rhythm? » *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 43, no 6 (18 août 2021): 579-85.

[30] Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 3–10.

[31] Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169: 874–80.

[32] Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.

[33] Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875–878.

[34] Najafi, Mohammad Taghi, Pegah Khaloo, Hamid Alemi, Asma Jaafarinia, Michael J. Blaha, Mohammadhassan Mirbolouk, Mohammad Ali Mansournia, et al. « Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Diabetes Complications: Targeting Morning Blood Pressure Surge and Nocturnal Dipping ». *Medicine* 97, no 38 (septembre 2018): e12185.

[35] Fagard, R. H., L. Thijs, J. A. Staessen, D. L. Clement, M. L. De Buyzere, et D. A. De Bacquer. « Night-Day Blood Pressure Ratio and Dipping Pattern as Predictors of Death and Cardiovascular Events in Hypertension ». *Journal of Human Hypertension* 23, no 10 (octobre 2009): 645-53.

[36] Salles, Gil F., Gianpaolo Reboldi, Robert H. Fagard, Claudia R. L. Cardoso, Sante D. Pierdomenico, Paolo Verdecchia, Kazuo Eguchi, et al. « Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis ». *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) 67, no 4 (avril 2016): 693-700.

[37] Bouhanick, B., V. Bongard, J. Amar, S. Bousquel, et B. Chamontin. « Prognostic Value of Nocturnal Blood Pressure and Reverse-Dipping Status on the Occurrence of Cardiovascular Events in Hypertensive Diabetic Patients ». *Diabetes & Metabolism* 34, no 6 Pt 1 (décembre 2008): 560-67.

[38] Williams, Rhys, Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saeedi, Abdul Basit, Stéphane Besançon, Christian Bommer, 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* 162 (avril 2020): 108072.

[39] Yano, Yuichiro, et Kazuomi Kario. « Nocturnal Blood Pressure and Cardiovascular Disease: A Review of Recent Advances ». *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 35, no 7 (juillet 2012): 695-701.

[40] Han, Jin, Ya Gao, Qi Guo, Dan Su, Bin Yan, Liyuan Peng, Yuxing Du, Ke Li, et Gang Wang. « Cross-Sectional Study on the Relationship between the Level of Serum Cystatin C and Blood Pressure Reverse Dipping in Hypertensive Patients ». *BMJ Open* 6, no 9 (2 septembre 2016): e011166.

[41] Jerrard-Dunne, Paula, Azra Mahmud, et John Feely. « Circadian Blood Pressure Variation: Relationship between Dipper Status and Measures of Arterial Stiffness ». *Journal of Hypertension* 25, no 6 (juin 2007): 1233-39.

[42] Boos, Christopher J., Lin-Thiri Toon, et Halah Almahdi. « The Relationship between Ambulatory Arterial Stiffness, Inflammation, Blood Pressure Dipping and Cardiovascular Outcomes ». *BMC Cardiovascular Disorders* 21, no 1 (16 mars 2021): 139.

- [43] Grassi, Guido, Gino Seravalle, Fosca Quarti-Trevano, Raffaella Dell’Oro, Michele Bombelli, Cesare Cuspidi, Rita Facchetti, Gianbattista Bolla, et Giuseppe Mancia. « Adrenergic, Metabolic, and Reflex Abnormalities in Reverse and Extreme Dipper Hypertensives ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 52, no 5 (novembre 2008): 925-31.
- [44] Spallone, Vincenza, Dan Ziegler, Roy Freeman, Luciano Bernardi, Simona Frontoni, Rodica Pop-Busui, Martin Stevens, et al. « Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: Clinical Impact, Assessment, Diagnosis, and Management ». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27, no 7 (octobre 2011): 639-53.
- [45] Spallone, V., L. Bernardi, L. Ricordi, P. Soldà, M. R. Maiello, A. Calciati, S. Gambardella, P. Fratino, et G. Menzinger. « Relationship between the Circadian Rhythms of Blood Pressure and Sympathovagal Balance in Diabetic Autonomic Neuropathy ». *Diabetes* 42, no 12 (décembre 1993): 1745-52.
- [46] Cuspidi, Cesare, Marijana Tadic, Carla Sala, Elisa Gherbesi, Guido Grassi, et Giuseppe Mancia. « Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis ». *Journal of Clinical Medicine* 8, no 9 (2 septembre 2019): E1367.
- [47] Centonza, L., G. Castoldi, R. Chianca, G. Busca, R. Golin, A. Zanchetti, et A. Stella. « Short-Term Analysis of the Relationship between Blood Pressure and Urinary Sodium Excretion in Normotensive Subjects ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 98, no 4 (avril 2000): 495-500.
- [48] Staessen, J. A., W. Birkenhäger, C. J. Bulpitt, R. Fagard, A. E. Fletcher, P. Lijnen, L. Thijs, et A. Amery. « The Relationship between Blood Pressure and Sodium and Potassium Excretion during the Day and at Night ». *Journal of Hypertension* 11, no 4 (avril 1993): 443-47.

[49] Dyer, A. R., R. Stamler, R. Grimm, J. Stamler, R. Berman, F. C. Gosch, L. A. Emidy, P. Elmer, J. Fishman, et N. Van Heel. « Do Hypertensive Patients Have a Different Diurnal Pattern of Electrolyte Excretion? » *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) 10, no 4 (octobre 1987): 417-24.

[50] Sachdeva, Amit, et Alan B. Weder. « Nocturnal Sodium Excretion, Blood Pressure Dipping, and Sodium Sensitivity ». *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) 48, no 4 (octobre 2006): 527-33.

[51] Uzu, T., F. S. Kazembe, K. Ishikawa, S. Nakamura, T. Inenaga, et G. Kimura. « High Sodium Sensitivity Implicates Nocturnal Hypertension in Essential Hypertension ». *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) 28, no 1 (juillet 1996): 139-42.

[52] Uzu, T., et G. Kimura. « Diuretics Shift Circadian Rhythm of Blood Pressure from Nondipper to Dipper in Essential Hypertension ». *Circulation* 100, no 15 (12 octobre 1999): 1635-38.

[53] Yan, Bin, Liyuan Peng, Donggang Han, Lu Sun, Quan Dong, Pengtao Yang, Fengwei Zheng, HeanYee Ong, Lingfang Zeng, et Gang Wang. « Blood Pressure Reverse-Dipping Is Associated with Early Formation of Carotid Plaque in Senior Hypertensive Patients ». *Medicine* 94, no 10 (mars 2015): e604.

[54] Wang, Cheng, Jun Zhang, Xun Liu, Cuicui Li, Zengchun Ye, Hui Peng, Zhujiang Chen, et Tanqi Lou. « Reversed Dipper Blood-Pressure Pattern Is Closely Related to Severe Renal and Cardiovascular Damage in Patients with Chronic Kidney Disease ». *PLoS One* 8, no 2 (2013): e55419.

[55] Marinakis, Andreas G., Gregory P. Vyssoulis, Andreas P. Michaelides, Eva A. Karpanou, Dennis V. Cokkinos, et Pavlos K. Toutouzas. « Impact of Abnormal

Nocturnal Blood Pressure Fall on Vascular Function ». *American Journal of Hypertension* 16, no 3 (mars 2003): 209-13.

[56] Shin, Jung-Im, Morgan E. Grams, Josef Coresh, Alex R. Chang, et Kunihiro Matsushita. « Proteinuria and Risk of Lower-Extremity Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease ». *Diabetes Care* 42, no 9 (septembre 2019): e146-47.

[57] Matsushita, Kunihiro, Shoshana H. Ballew, Josef Coresh, Hisatomi Arima, Johan Ärnlöv, Massimo Cirillo, Natalie Ebert, et al. « Measures of Chronic Kidney Disease and Risk of Incident Peripheral Artery Disease: A Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data ». *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 5, no 9 (septembre 2017): 718-28.

[58] Salmon, Andrew H. J., et Simon C. Satchell. « Endothelial Glycocalyx Dysfunction in Disease: Albuminuria and Increased Microvascular Permeability ». *The Journal of Pathology* 226, no 4 (mars 2012): 562-74.

[59] Zhou, Zhen-Yu, Ya-Ke Liu, Hong-Lin Chen, Hui-Lin Yang, et Fan Liu. « HbA1c and Lower Extremity Amputation Risk in Patients With Diabetes: A Meta-Analysis ». *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 14, no 2 (juin 2015): 168-77.

[60] Rossen, Niklas Blach, Søren Tang Knudsen, Jesper Fleischer, Anne-Mette Hvas, Eva Ebbenhøj, Per Løgstrup Poulsen, et Klavs Würgler Hansen. « Targeting Nocturnal Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 64, no 5 (novembre 2014): 1080-87.

[61] Hermida, Ramón C., Diana E. Ayala, Artemio Mojón, et José R. Fernández. « Influence of Circadian Time of Hypertension Treatment on Cardiovascular Risk: Results of the MAPEC Study ». *Chronobiology International* 27, no 8 (septembre 2010): 1629-51.

<b>AUTEUR : Nom :</b> EYMARD	<b>Prénom :</b> Diane-Flore
<b>Date de soutenance :</b> 21 septembre 2021 à 14h	
<b>Titre de la thèse :</b> Évaluation pronostique de la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur le risque d'amputation ou de revascularisation des membres inférieurs chez le patient diabétique de type 2 indemne de pathologie artérielle périphérique.	
<b>Thèse - Médecine - Lille « 2021 »</b>	
<b>Cadre de classement :</b> <i>médecine vasculaire</i>	
<b>DES + spécialité :</b> DES de médecine vasculaire	
<b>Mots-clés :</b> mesure ambulatoire de la pression artérielle, reverse dipper, amputation, revascularisation périphérique, diabète	
<b>Résumé :</b>	
<b>Introduction :</b> L'HTA nocturne et le statut reverse dipper est associé à un mauvais pronostic cardio-vasculaire. Nous évaluons leur influence sur le risque d'amputation ou de revascularisation des membres inférieurs chez des patients diabétiques indemnes de pathologie artérielle périphérique.	
<b>Méthodes :</b> Les patients diabétiques de type 2 adressés au CHU de Lille entre 2008 et 2012 ont bénéficié notamment d'une MAPA ainsi que d'un EDTSA et d'un EDAMI. Les patients ayant des antécédents de revascularisation ou de sténose $\geq 50\%$ sur l'EDAMI ont été exclus. Le statut reverse dipper est définie par une augmentation de la PAS nocturne par rapport à la PAS diurne. Le critère de jugement principal était un critère composite de revascularisation ou d'amputation du membre inférieur. L'incidence des fonctions cumulées est évaluée avec le décès comme variable de compétition. Hazard ratio et l'intervalle de confiance à 95% sont calculés par le modèle de Cox.	
<b>Résultats :</b> 281 patients ont été inclus. Pendant une période de suivi médian de 9,3 ans, nous avons observés 20 amputations ou revascularisations et 45 décès toutes causes confondues. 35 patients présentent un profil reverse dipper. En regard des données cliniques, biologiques, des traitements antihypertenseurs et hypoglycémiant, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. Le statut reverse dipper est associé à un surrisque d'évènements vasculaires au niveau des membres inférieurs en considérant la mortalité comme un facteur de compétition (HR 3.61 [1.16-11.2], $P = 0.026$ ). Le statut reverse dipper, l'HbA1c et la protéinurie sont associés comme facteurs de risque indépendant d'évènements vasculaires des membres inférieurs en analyse multi variée (respectivement HR 4.09 [1.29-12.9], $P = 0.017$ , HR 1.30 [1.04-1.63], $P = 0.022$ et HR 1.06 [1.02-1.11], $P = 0.001$ ).	
<b>Conclusions :</b> Le statut reverse dipper est associé à un plus mauvais pronostic vasculaire du membre inférieur chez les patients diabétiques de type 2. Lors de l'évaluation de l'influence de la PA sur le risque d'évènement vasculaire au niveau du membre inférieur dans d'autres études, ce paramètre nocturne doit être pris en compte.	
<b>Composition du Jury :</b>	
<b>Présidente :</b> Professeur Claire MOUNIER-VEHIER	
<b>Asseseurs :</b> Professeur David MONTAIGNE, Professeur Anne VAMBERGUE, Docteur Agathe LE CHEVALIER DE PREVILLE	
<b>Directeur de thèse :</b> Docteur Pascal DELSART	