

# Artériopathie oblitérante des membres inférieurs: nouveautés dans la thérapie médicamenteuse

Drs MARIO MAUFUS<sup>a</sup>, ADRIANO ALATRI<sup>a</sup>, MARCO FRESA<sup>a</sup>, ANDREAS ERDMANN<sup>a</sup> et Pr LUCIA MAZZOLAI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2019; 15: 2242-6

La prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs augmente avec l'âge, et, sur la dernière décennie, la tendance est à l'augmentation du nombre de patients atteints. Or ces patients sont à risque de développer des complications vasculaires locales, mais aussi des complications cardiovasculaires dans d'autres territoires. La prise en charge optimale, qui comporte un volet médicamenteux, permet de réduire le risque cardiovasculaire de ces patients. Chez certains, cependant, il persiste un risque résiduel. De nouvelles classes thérapeutiques ont été développées au travers d'essais cliniques contrôlés, randomisés, en double aveugle et ont permis de mettre en évidence une réduction complémentaire du risque cardiovasculaire chez ces patients.

## Patient with lower extremity artery disease: news in therapeutic approach

*Prevalence of lower extremity artery disease (LEAD) is increasing with age, and there is a trend over the last decade towards an increase of LEAD patients. These patients are at increased risk of lower limb adverse event (MALE), but also at very high risk of major cardiovascular events (MACE). The best medical treatment, including medications, enable a reduction of this risk. Nevertheless, some patients will continue to develop MACE. New therapeutic molecules have been developed with randomized controlled trials, and showed a reduction of the cardiovascular risk among these selected patients.*

## INTRODUCTION

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une localisation de l'athérosclérose avec des conséquences locales (Major Adverse Limb Event, MALE) et globales liées aux autres localisations athéromateuses (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE).

Le diagnostic d'AOMI fait appel à une baisse de l'Index de Pression Systolique en Cheville (IPSch, ou ABI: Ankle Brachial Index) et/ou une lésion artérielle athéroscléreuse significative. Un IPSch normal est compris entre 0,91 et 1,39.<sup>1</sup> Un IPSch  $\leq$  0,90 signe une AOMI et un IPSch  $\geq$  1,40 signe une médiocalcose.

La prévalence de l'AOMI augmente avec l'âge, < 5% avant 50 ans, 10% jusqu'à 65 ans, et > 25% chez les plus de 80 ans.<sup>2</sup> Elle a augmenté de 23% entre 2000 et 2010.<sup>3</sup>

## PRONOSTIC DU PATIENT AVEC AOMI

### Pronostic local

Parmi les patients asymptomatiques, 9,3% développent une claudication intermittente après 5 ans (contre 3,2% en population générale).<sup>4</sup>

Parmi les patients avec claudication intermittente, 20% voient leur status se dégrader après 5 ans (péjoration de leur claudication pour les deux tiers et/ou apparition d'une ischémie critique chronique pour la moitié).<sup>5</sup>

Parmi les patients en ischémie critique chronique, 30% sont amputés, et seulement 45% sont vivants non amputés après un an.<sup>6</sup>

### Pronostic global

Il est désormais bien montré que les patients avec AOMI ont un risque accru de développer des événements majeurs coronariens ou cérébro-vasculaires:<sup>7</sup> ils sont classés comme étant à très haut risque cardiovasculaire,<sup>8</sup> c'est-à-dire avec un risque d'événement cardiovasculaire fatal à dix ans  $\geq$  10%. Selon Criqui et coll.,<sup>9</sup> la présence d'une AOMI est associée à une augmentation du risque relatif de mortalité de 4 à 5. Selon Welten et coll.,<sup>10</sup> environ la moitié de la mortalité des patients avec une AOMI est imputable à une complication cérébro-vasculaire ou cardiovasculaire.

## PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'AOMI

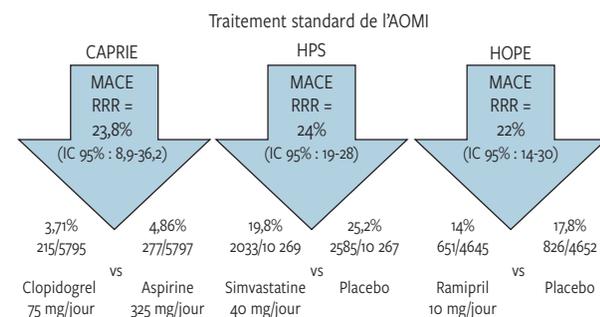
Le traitement médical optimal de la maladie athéromateuse comporte la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), la mise en place de règles hygiéno-diététiques, des modifications du style de vie, une activité physique régulière, une rééducation à la marche pour le claudiquant, et une thérapie médicamenteuse.<sup>11</sup>

Dans l'étude CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), le clopidogrel 75 mg/jour (versus l'aspirine à 325 mg/jour) diminue le risque d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI), ou décès de cause cardiovasculaire) dans tous les sous-groupes de patients inclus, mais encore plus chez le patient avec AOMI où la réduction du risque relatif est de 23,8% (figure 1).<sup>12</sup>

<sup>a</sup>Service d'angiologie, Département cœur-vasseaux, CHUV, 1011 Lausanne mariomaufus@gmail.com

**FIG 1** Réduction du risque cardiovasculaire sous traitement classique

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation; HPS: Heart Protection Study; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RRR: réduction du risque relatif.



Dans l'étude HPS (Heart Protection Study), la simvastatine 40 mg (versus placebo) diminue le risque d'événement (décès, événements cardiovasculaires fatals ou non fatals) de 24% (figure 1), quel que soit le sous-groupe de patients inclus, et indépendamment de leur niveau de LDL-cholestérol.<sup>13</sup> Ainsi, dans cette étude, traiter 1000 personnes durant 5 ans permettait d'éviter un événement cardiovasculaire majeur chez 70 à 100 personnes.

Dans l'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), le ramipril 10 mg (versus placebo) diminue le risque d'événement cardiovasculaire (IDM, AVCI ou décès de cause cardiovasculaire) de 22% (figure 1). Cet effet est présent chez les hypertendus et les normotendus, restant constant au cours du temps, et est similaire dans les différents sous-groupes de patients inclus.<sup>14</sup>

La réduction du risque cardiovasculaire de chaque molécule semble être indépendante, ce qui laisse suggérer un effet cumulatif, avec une réduction du risque relatif qui pourrait atteindre 75%.<sup>7</sup>

Ainsi, les recommandations internationales sont d'assurer une trithérapie - antiagrégant plaquettaire (AAP), statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - en prévention secondaire chez les patients avec AOMI symptomatique.<sup>6,7,11,15,16</sup>

### PRONOSTIC RÉSIDUEL CHEZ LES PATIENTS AVEC TRAITEMENT MÉDICAL OPTIMAL

Malgré ce traitement médical optimal chez les patients avec coronaropathie ou artériopathie périphérique, le risque résiduel de MACE est de 5 à 10% par an.<sup>17</sup> Chez ces patients, se pose la question de réduire ce risque. Cet article vise à faire une mise au point sur le développement récent de certaines molécules.

En préliminaire, il importe de noter que la pénétrance clinique des recommandations actuelles sur le traitement médicamenteux de l'AOMI est faible. Il existe, certes, des contre-

indications (sur une étude observationnelle monocentrique, 5% des artériopathes avaient une contre-indication à un anti-thrombotique, 4% à une statine, et 8% à un IEC).<sup>18</sup> Cependant, la prescription du traitement médicamenteux chez le patient artériopathe reste insuffisante. Dans le registre REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), seulement 64% des patients avec AOMI symptomatique avaient une statine, 82% un AAP, et 44% un IEC.<sup>19</sup> Qui plus est, les patients avec AOMI isolée étaient moins bien traités que les artériopathes avec une coronaropathie associée.<sup>20</sup>

Notre premier effort doit donc porter sur l'implémentation des recommandations existantes. Une fois ce traitement optimal assuré, de nouvelles classes médicamenteuses viennent encore réduire le risque résiduel de MACE.

### NOUVEAUTÉS DANS LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE L'AOMI

#### Anticoagulants oraux directs (AOD)

L'essai COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) a étudié l'effet du rivaroxaban (un anti-Xa), avec trois bras:<sup>21</sup>

- RASA: rivaroxaban 2,5 mg 2 x/jour + aspirine 100 mg 1 x/jour.
- RIVA: rivaroxaban 5 mg 2 x/jour.
- ASA: aspirine 100 mg 1 x/jour (groupe de référence).

La population source était des patients avec:

- une coronaropathie:
  - après 65 ans;
  - si avant 65 ans, avec atteinte d'au moins deux lits artériels ou avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire ajoutés (tabagisme dans l'année, diabète de type 2, débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min, insuffisance cardiaque, AVCI non lacunaire ≥ 1 mois).
- et/ou une artériopathie périphérique:
  - antécédent de revascularisation des artères des membres inférieurs;
  - ou amputation majeure ou mineure des membres inférieurs pour ischémie;
  - ou claudication intermittente avec un ABI < 0,90 ou une sténose artérielle ≥ 50% en imagerie duplex ou angiographique;
  - ou antécédent de revascularisation carotidienne ou une sténose carotidienne asymptomatique ≥ 50%.

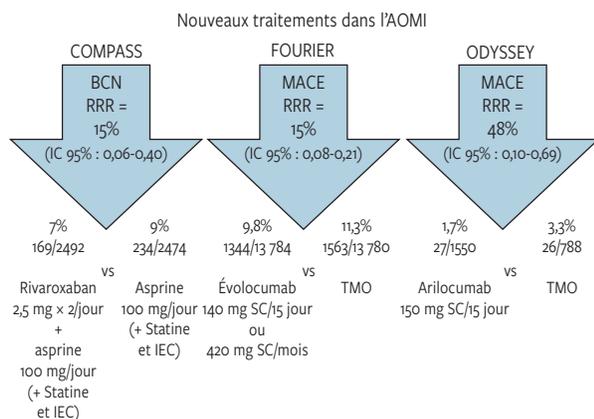
A noter que les patients avec coronaropathie et ABI < 0,90 étaient inclus dans la cohorte COMPASS-PAD (Peripheral Artrial Disease),<sup>22</sup> indépendamment d'une symptomatologie aux membres inférieurs.

Sur l'ensemble de la population de COMPASS, le bras RASA versus ASA apportait un bénéfice clinique net de 20% (réduction du critère combiné MACE + hémorragie majeure).<sup>23</sup>

Dans la sous-population de COMPASS avec une artériopathie périphérique (AOMI ou artériopathie carotidienne), le bras RASA versus ASA seule apportait un bénéfice clinique net significatif (HR 0,75) (figure 2), y compris si l'on intégrait les MALE.<sup>22</sup> La comparaison RIVA versus ASA n'était pas significative, excepté pour les MALE de manière isolée.

**FIG 2** Réduction supplémentaire du risque cardiovasculaire sous les nouveaux traitements

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; BCN: bénéfice clinique net; CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; COMPASS: Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies; FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RRR: réduction du risque relatif; TMO: traitement médical optimal.



S'il n'existe hélas pas à ce jour de comparaison directe d'une association rivaroxaban 2,5 mg 2 x/jour + aspirine 100 mg 1 x/jour versus clopidogrel 75 mg 1 x/jour, on remarque que CAPRIE n'était pas significative sur les MALE contrairement à COMPASS-PAD.

**Anticorps anti-Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9 (PCSK9)**

Deux grands essais ont été menés avec la classe des inhibiteurs de la PCSK9.

FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk)

Pour l'évolocumab (140 mg sous-cutané toutes les deux semaines ou 420 mg tous les mois), les critères de jugement suivants étaient utilisés:<sup>24</sup>

- le critère de jugement primaire était les MACE (décès d'origine cardiovasculaire, IDM, accident vasculaire cérébral (AVC), hospitalisation pour angor instable, hospitalisation pour revascularisation coronaire).
- Le critère de jugement secondaire, composite également, était les décès de causes cardiovasculaires, les IDM et les AVC.

La population source était:<sup>25</sup>

- des patients entre 40 et 85 ans;
- avec une localisation athéromateuse symptomatique (IDM, AVC non hémorragique, AOMI symptomatique)
- mais aussi avec des caractéristiques les classant à un plus haut risque cardiovasculaire:
  - un FRCV majeur ou 2 FRCV mineurs (**tableau 1**);
  - un LDL-cholestérol à jeun ≥ 1,8 mmol/l (soit 70 mg.dl<sup>-1</sup>) ou un non-HDL-cholestérol ≥ 2,6 mmol/l (soit 100 mg.dl<sup>-1</sup>) malgré un traitement hypolipémiant optimal.

**TABLEAU 1** Facteur de risque cardiovasculaire pour les patients dans FOURIER

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; IDM: infarctus du myocarde; IPS: index de pression systolique; TG: triglycérides.

**Facteurs de risque cardiovasculaire majeurs**

- Diabète (type 1 ou type 2)
- Age ≥ 65 ans
- IDM ou AVC non hémorragique dans les 6 mois
- Présence d'une deuxième atteinte athéromateuse coronaire ou cérébrale hors événement index
- Tabagisme actif
- AOMI (claudication avec IPS < 0,85, revascularisation ou amputation pour ischémie), avec un mode d'entrée coronarien ou cérébrovasculaire

**Facteurs de risque cardiovasculaire mineurs dans FOURIER**

- Antécédent de revascularisation coronaire non liée à un IDM
- Sténose coronaire résiduelle ≥ 40% dans deux vaisseaux
- HDL-C < 1,0 mmol/l (homme) ou < 1,3 mmol/l (femme)
- LDL-C > 3,4 mmol/l (homme) ou > 4,1 mmol/l (femme)
- LDL-C à jeun ≥ 1,8 mmol/l ou non HDL-C > 2,6 mmol/l après deux semaines d'hypolipémiant
- TG à jeun ≤ 4,5 mmol/l

Dans FOURIER, 81,1% des patients avaient un antécédent d'IDM, 19,4% d'AVC non hémorragique et 13,2% d'AOMI symptomatique.

La proportion de patients avec un traitement médical optimal en prévention secondaire était élevée (78,2 à 92,3%), ce qui signifie que l'efficacité de l'évolocumab s'additionne à celle du traitement optimal déjà en place.

Sur la courbe de Kaplan Mayer, l'évolocumab permet une réduction du critère de jugement primaire, avec un HR à 0,85 (IC 95% : 0,79-0,92), de même pour le critère de jugement secondaire, avec un HR à 0,80 (IC 95% : 0,73-0,88). L'importance de cette réduction du risque instantané a tendance à augmenter avec le temps, et l'effet persiste après ajustement (sous-groupe de patients ou quartile de base du LDL).

Globalement, l'évolocumab permet une réduction de 15% du critère de jugement principal (**figure 2**), et de 20% du critère de jugement secondaire.

En termes de sécurité d'emploi, il n'y avait pas de différence entre les groupes évolocumab et placebo sur la survenue d'effets secondaires.

Le suivi, prévu sur quatre ans, a été réduit à deux ans, en raison d'un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires que ce qui avait été planifié, témoignant du très haut risque cardiovasculaire de ces patients.

L'évolocumab semble donc diminuer encore plus le risque cardiovasculaire chez des patients à très haut risque, ayant déjà un traitement hypolipémiant optimal.

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>TABLEAU 2</b> | <b>Patient avec risque équivalent à une coronaropathie dans ODYSSEY LONG TERM</b> |
|------------------|---|

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AVCI: accident vasculaire cérébral ischémique.

- AOMI
- AVCI
- Insuffisance rénale chronique modérée (eGFR 30 à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de surface corporelle)
- Diabète avec deux facteurs de risque additionnels ou plus (hypertension artérielle, IPS ≤ 0,90, micro-albuminurie, macro-albuminurie, > 2+ de protéines à la bandelette urinaire, rétinopathie proliférative ou préproliférative ou traitement laser d'une rétinopathie, ou antécédents familiaux de coronaropathie précoce)

#### ODYSSEY

Pour l'alirocumab (150 mg sous-cutané toutes les deux semaines), ODYSSEY LONG TERM<sup>26</sup> visait à étudier l'effet de l'alirocumab sur le niveau de LDL-cholestérol, avec cependant une analyse post hoc sur les événements cardiovasculaires adjudiqués.

Dans cette analyse, la population source était:

- des patients âgés de plus de 18 ans;
- avec une hypercholestérolémie familiale ou avec une coronaropathie documentée ou avec un risque équivalent à une coronaropathie (**tableau 2**);
- avec un LDL-cholestérol à jeun ≥ 1,8 mmol/l;
- et recevant une dose élevée de statine (atorvastatine 40 à 80 mg, rosuvastatine 20 à 40 mg, ou simvastatine 80 mg, ou une statine à la dose maximale tolérée, et ce depuis au moins quatre semaines – six semaines pour le fénofibrate) – avec ou sans autre traitement hypolipémiant.

Le critère de jugement primaire, en intention de traiter, était le pourcentage de variation du LDL-cholestérol.

Le critère de tolérance incluait les événements cardiovasculaires depuis la première injection jusqu'à 10 semaines après la dernière injection, ce qui a permis cette analyse post hoc.

L'alirocumab permettait une baisse des événements cardiovasculaires (4,6% versus 5,1%), avec HR à 0,52 (**figure 2**), et des courbes d'incidences cumulatives qui s'écartaient dans le temps.

Parallèlement, chez les patients après syndrome coronarien aigu, ODYSSEY OUTCOME mettait en évidence une réduction des événements cardiovasculaires ischémiques (décès d'origine coronarienne, IDM non fatal, AVCI fatal ou non fatal, hospitalisation pour angor instable) avec l'alirocumab,<sup>27</sup> HR à 0,85 (IC 95%: 0,78-0,93), et même une réduction de la mortalité, avec un HR à 0,85 (IC 95%: 0,73-0,98).

La population source, visant à identifier les patients spécifiquement à très haut risque cardiovasculaire résiduel, était différente, que ce soit pour FOURRIER, ODYSSEY ou COMPASS (**tableau 3**), ce qui amène à bien sélectionner dans la pratique quotidienne les patients éligibles à ces nouvelles thérapeutiques.

#### Molécules en cours de développement

La recherche clinique ne s'arrête pas là, avec l'émergence d'une nouvelle classe médicamenteuse. L'icosapent éthyl

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>TABLEAU 3</b> | <b>Comparaison des populations à très haut risque cardiovasculaire</b> |
|------------------|--|

AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AVCI: accident vasculaire cérébral ischémique; COMPASS: Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies; FOURRIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; IDM: infarctus du myocarde.

| COMPASS                    | FOURIER                                   | ODYSSEY  |
|----------------------------|---|--|
| Coronaropathie             | Age 40 - 85 ans                           | Age ≥ 18 ans   |
| Artériopathie périphérique | + Athérome: IDM, AVCI, AOMI symptomatique | + Hypercholestérolémie familiale ou coronaropathie ou risque équivalent à une coronaropathie |
|                            | + 1 FRCV majeur ou 2 FRCV mineurs         | + LDL-C à jeun ≥ 1,8 mmol/l  |
|                            | + LDL-C ≥ 1,8 mmol/l                      | + Traitement hypolipémiant optimal   |
|                            | + Traitement hypolipémiant optimal        |  |

induit une baisse des triglycérides, mais également des autres lipides et lipoprotéines. Il permet, dans l'essai REDUCE-IT, une réduction du risque relatif de MACE de 30% (IC 95%: 0,62-0,78), en prévention primaire et secondaire.<sup>28</sup> L'iclisiran,<sup>29</sup> visant quant à lui une baisse du LDL-cholestérol, est au début de son développement. Ces études - entre autres - témoignent de l'importance de la question du risque cardiovasculaire net résiduel.

#### CONCLUSION

Les patients avec AOMI ont un pronostic cardiovasculaire défavorable. Malgré cela, leur prise en charge est sous-optimale. Le premier effort du système de santé est d'assurer un traitement médical optimal, avec la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire, l'exercice physique, les modifications du style de vie et la trithérapie associant un AAP, une statine et un IEC. Lorsque cette prise en charge est assurée, certains patients, gardent un risque résiduel de MACE. Chez ces patients, deux nouvelles classes thérapeutiques (anti-Xa et anti-PCSK9) permettent de réduire de manière significative ce risque résiduel. La prescription de ces nouvelles molécules repose sur une bonne sélection des patients (population cible), qui en tirera un bénéfice clinique net significatif.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prise en charge de l'AOMI (artériopathie oblitérante des membres inférieurs) est insuffisante, avec un défaut d'implémentation des recommandations présentes déjà depuis de nombreuses années, incluant un antiagrégant plaquettaire, une statine et un IEC
- Lorsque la prise en charge médicale de la maladie athéromateuse intègre les recommandations en place, il persiste chez certains patients un risque résiduel d'événement cardiovasculaire
- Ces nouvelles thérapeutiques, anticoagulant oral direct et anti-PCSK9, permettent de diminuer encore plus leur risque cardiovasculaire

1 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Anesthesia, measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-909.

2 Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509-26.

3 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;382:1329-40.

4 Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;153:666-72.

5 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-75.

6 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American As-

sociation of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239-312.

7 Abramson JL, Huckell V, Anand S, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: peripheral arterial disease - executive summary. *Can J Cardiol* 2005;21:997-1006.

8 \*\*Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., E.S.C.S.D. Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019, epub ahead of print.

9 Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.

10 Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1588-96.

11 \*\*Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for

Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.

12 Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.

13 G. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

14 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

15 Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011;54:e32-58.

16 European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.

17 Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.

18 Kundhal KK, Chin SL, Harrison L, et al. Patterns of medical therapy in patients with peripheral artery disease in a tertiary care centre in Canada. *Can J Cardiol* 2007;23:357-61.

19 Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, et al. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for

Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009;204:e86-92.

20 Subherwal S, Patel MR, Kober L, et al. Missed opportunities: despite improvement in use of cardioprotective medications among patients with lower-extremity peripheral artery disease, underuse remains. *Circulation* 2012;126:1345-54.

21 Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027-35.

22 Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, 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* 2018;391:219-29.

23 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.

24 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.

25 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial. *Am Heart J* 2016;173:94-101.

26 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.

27 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

28 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2791-802.

29 Ray KK, Stoekenbroek RM, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019.

\* à lire

\*\* à lire absolument