

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N° 3149

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 17 septembre 2021

Par Ysé Moreau

Né(e) le 22 août 1994 à Toulouse

Évaluation de la prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs : revue de la littérature et étude observationnelle à partir du registre COPART.

Thèse dirigée par le Professeur Philippe Lacroix

Examineurs :

M. le Professeur Philippe Lacroix, CHU de Limoges

Mme le Professeur Alessandra Bura-Rivière, CHU de Toulouse

M. le Professeur Kim Ly, CHU de Limoges

Mme le Professeur Marie-Pierre Teissier, CHU de Limoges

M. le Docteur François Xavier Lapébie, CHU de Toulouse

M. le Docteur Francis Pesteil, CHU de Limoges

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	---

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Remerciements

A Mr le Professeur LACROIX, pour tout ce que vous m'avez enseigné lors de ce DES de médecine vasculaire et au soutien que vous avez pu apporter à mes projets. Merci de m'avoir guidée dans cette thèse et d'être le président de mon jury.

A Mme le Professeur Bura-Rivière, pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés depuis le début de mon externat que ce soit en médecine vasculaire ou en dehors. Merci de m'avoir donné envie de faire cette spécialité !

A Mme le Professeur Tessier, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et m'avoir encadrée lors de mon passage dans votre service. Merci pour l'aide que vous m'avez apporté pour la publication de mon premier article.

A Mr le Professeur Kim Lee, pour m'avoir permis de finir mon DES dans votre service de médecine interne ou j'ai énormément appris et pour la participation à l'évaluation de mon travail de thèse.

A Mr le Docteur François-Xavier Lapébie, sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour et pour m'avoir enseignée la médecine vasculaire pendant les 6 mois passés à Toulouse.

A Mr le Docteur Francis Pesteil, pour s'être rendu disponible pour évaluer et être présent à ma soutenance et aussi pour m'avoir soutenue et encouragée tout le long de mon internat dans mes projets autour de la cicatrisation.

A Mme le Docteur Iléana Désormais, pour son enseignement et son soutien tout au long de mon internat.

A mes parents pour leur soutien inconditionnel dans les bons et mauvais moments qu'ont été ces études de médecine, en espérant vous rendre fière ! Merci tout particulièrement à toi, maman, mon modèle, qui me pousse vers le haut depuis le début et m'a aidée plus que je n'aurai pu l'espérer !

A mon grand-père qui nous regarde de là-haut, qui a toujours su me redonner le sourire et m'encourager à poursuivre cette voie.

A mes grands-mères, mes tantes et mes cousins, pour tout votre soutien !

A mes parrains Henri et Nicolas, toujours dans les bons coups et présents pour leur filleule !

A Anaïs et Sarah, les plus belles rencontres de ma petite escapade limougeaude ! A tous nos moments passés ensemble et aux prochains !

A mes co-internes, avec qui j'ai passé 3 années d'internats magnifiques : Lucie C., Alex, Chanty, Héla, Lucie G., Saad, Hanna, Marie-Laure, Kévin, Alexandre, Raphaël, Romain...

A Émilie, toi, ma plus ancienne amie, toujours là après plus de 10 ans de mariage.

A la team Cap Cap Cap, Marc, Estelle, Raphaël, Alexia, avec qui nous nous sommes toujours retrouvés malgré la distance ! Les inséparables ! Merci.

A Marion et Pascaline, les meilleures amies d'externats, qui sont devenues tellement plus avec le temps !

A Julia, une amie pour la vie, à nos weekends perdus entre Guéret et Montluçon et nos vacances à l'autre bout du monde ! Vivement les prochaines !

A Nicolas et Julien, les meilleurs grands frères, toujours là pour m'épauler, m'apprendre, me protéger. Je n'en serai pas là sans vous ! Vous êtes les meilleurs.

Aux copains rencontrés en médecine aux quatre coins de la France, Gaëlle, Raphael, Yasmine, Louise, Camille, Marie, Amélie, Benji, Alexandre, Jérôme, Marcela, Charline, Marie, Tiffany, Géraldine, Sébastien. De quoi organiser de bons weekends pour les prochaines années !

A tous les copains de Toulouse, Anastasia, Romain, Bastien, Stéphane, Julie, Joyce, Daphnée, Adrien, Guillaume, Kévin, Valentin, Kiki, Thomas, Maud ... On se retrouvera toujours dans la plus belle des villes !

A Carine, toi qui as su me donner goût à la cicatrisation entre 2 séances de cross-fit !

A Sandrine et Sophie, les gardiennes des explos, toujours là pour épauler les nouveaux internes fraîchement débarqués au doppler !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

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

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



Table des matières

Abréviations.....	18
Introduction.....	19
I. Physiopathologie de l'athérosclérose et du cholestérol.....	20
A. Athérosclérose.....	20
B. Cholestérol et métabolisme des lipoprotéines	22
II. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	24
III. Stratégie de prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une AOMI	27
A. Recommandations Française de la haute autorité de santé (HAS) et de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2017	27
a. Le risque cardiovasculaire.....	27
b. Objectifs de prise en charge.....	28
c. Stratégies thérapeutiques	28
B. Recommandations européennes des sociétés européennes de cardiologie et d'athérosclérose (ESC/EAS) de 2019.....	30
a. Le risque cardiovasculaire.....	30
b. Objectifs de prise en charge.....	32
c. Stratégies thérapeutiques	33
C. Recommandations de l'association américaine de cardiologie et du collège américain de cardiologie (AHA/ACC) de 2018	36
a. Le risque cardiovasculaire.....	36
b. Objectifs de prise en charge.....	36
c. Stratégies thérapeutiques	36
IV. Les règles hygiéno-diététiques	39
V. Les traitements médicamenteux.....	40
A. Les statines.....	40
a. Mécanisme d'action et indications	40
b. Impact sur la morbi - mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP.....	40
B. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol	51
a. Mécanisme d'action et indications	51
b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP.....	51
C. Les fibrates	52
a. Mécanisme d'action et indications	52
b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP.....	52
D. Les résines chélatrices des acides biliaires.....	53
a. Mécanisme d'action et indications	53
b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP.....	53
E. Les omégas-3.....	53
a. Mécanisme d'action.....	53
b. Impact sur la morbi-mortalité cardio- -vasculaire des patients atteints de MAP	53
VI. Les anticorps monoclonaux inhibiteurs des PCSK9.....	54
A. Mécanisme d'action.....	54
B. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de MAP ..	55
a. L'étude ODYSSEY Outcomes.....	55

b.	L'étude FOURIER.....	56
c.	Autres études.....	60
C.	Monographie des anticorps monoclonaux inhibiteurs des PCSK9 disponible sur le marché, en France	62
D.	L'inclisiran, une autre thérapeutique d'avenir	62
VII.	Matériels et méthodes.....	64
A.	Le registre COPART.....	64
B.	Critères d'inclusion	64
C.	Critères d'exclusion	64
D.	Recueil de données et suivi	65
E.	Objectifs.....	65
F.	Analyses statistiques.....	66
VIII.	Résultats.....	67
IX.	Discussion	76
A.	Objectifs de taux de LDL-C	76
B.	Survenue d'évènements cardiovasculaires à 1 an	77
C.	Modalités de prescription des statines.....	77
a	Traitement à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation	77
b	Prescription au fil des années	78
c	Prescription de statines de forte intensité.....	78
d	Statines versus IEC/ARA2 et antiagrégants plaquettaires	80
e	Effets indésirables des statines.....	80
f	Solutions pour améliorer l'observance du traitement par statines.....	82
D.	Facteurs associés à l'obtention de l'objectif thérapeutique (LDL-C<70mg/dl)	83
a	Patients atteints de MAP seule versus patients avec MAP associée à d'autre facteurs de risque ou maladies cardiovasculaires	83
b	Centres et prescripteurs	84
c	Homme versus femme	85
d	Ischémie chronique versus claudication intermittente	86
X.	Limitations	86
XI.	Perspective d'avenir : l'évolocumab	87
	Conclusion.....	90
	Références bibliographiques	91
	Annexes.....	99
	Serment d'Hippocrate	112

Table des illustrations

Figure 1 : Formation d'une plaque d'athérosclérose. Vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif). D'après Coehn <i>et al.</i> (4).....	20
Figure 2 : Évolution de la plaque d'athérome. D'après Libby <i>et al.</i> (5).....	21
Figure 3 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines. D'après Vergès <i>et al.</i> (6)	22
Figure 4 : Facteurs de risque d'AOMI dans les pays à revenus élevé (HIC) et les pays à revenus faible et intermédiaire (LMIC) D'après Criqui <i>et al.</i> (8).....	25
Figure 5 : Les différentes classifications cliniques utilisées dans l'artériopathie des membres inférieurs. D'après Mahé <i>et al.</i> (11)	26
Figure 6 : Table SCORE HAS 2017	27
Figure 7 : Niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. HAS 2017	28
Figure 8 : Interventions recommandées en fonction des objectifs thérapeutiques. HAS 2017	28
Figure 9 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDL-C, en fonction de leur posologie. HAS 2017	29
Figure 10: SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation. ESC/EAS 2019.....	30
Figure 11 : Objectifs thérapeutiques de LDL-C dans toutes les catégories de risque de maladie cardiovasculaire. ESC/EAS 2019	33
Figure 12 : Stratégies thérapeutiques en fonction du risque cardiovasculaire total et selon le taux de LDL-C. ESC/EAS 2019	34
Figure 13 : Intensité de la diminution du LDL-C en fonction du traitement. ESC/EAS 2019..	35
Figure 14 : Algorithme du traitement pharmacologique pour diminuer le LDL-C. ESC/EAS 2019.....	35
Figure 15 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDL-C, en fonction de leur posologie. ACC/AHA 2018.....	37
Figure 16 : Stratégies thérapeutiques pour les dyslipidémies en prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. ACC/AHA 2018.....	38
Figure 17 : Résultats du critère principal et des critères secondaires de l'étude ODYSSEY. D'après Schwartz <i>et al.</i> (84).....	56
Figure 18 : Résultats du critère principal et des critères secondaires de l'étude FOURIER. D'après Sabatine <i>et al.</i> (85)	57
Figure 19 : Évaluation de l'évolocumab chez les patients avec une MAP. D'après Bonaca <i>et al.</i> (87)	60
Figure 20 : Évaluation des MALE chez les patients avec une MAP. D'après Bonaca <i>et al.</i> (87)	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. ESC/EAS 2019	31
Tableau 2 : Objectifs de LDL-C en fonction des niveaux de risque. ESC/EAS 2019.....	32
Tableau 3 : Comparaison des études FOURIER et ODYSSEY	58
Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée (origine : sortie de l'hospitalisation index).....	68
Tableau 5 : incidences cumulées à un an, pour les patients avec LDL-C<70mg/dl par rapport aux patients avec LDL-C≥70mg/dl, selon une régression logistique (origine : sortie de l'hospitalisation index).....	71
Tableau 6 : Comparaison des traitements cardiovasculaires à l'admission et à la sortie de l'hôpital pour les patients avec LDL-C≥70mg/dl.	71
Tableau 7 : Évolution de la prescription des statines à la sortie de l'hôpital dans le registre COPART selon l'année d'inclusion (n=2036).	72
Tableau 8 : Facteurs associés à LDL-C<70mg/dl dans une analyse multivariée.....	72
Tableau 9 : Critère d'inclusion et d'exclusion de l'essai contrôlé randomisé FOURIER, et adaptation des critères d'exclusion et d'inclusion de FOURIER au registre COPART	73

Abréviations

ACC : collège américain de cardiologie
AFS : survie sans amputation (délai avant une amputation majeure du membre index ou un décès quelle qu'en soit la cause).
AHA : association américaine de cardiologie
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AIT : accident ischémique transitoire
AVC : accident vasculaire cérébral
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
CI : claudication intermittente
CPK : créatine phosphokinase
DFG : débit de filtration glomérulaire
EAS : société européenne d'athérosclérose
ESC : société européenne de cardiologie
FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire
HAS : haute autorité de santé
HDL : lipoprotéines de haute intensité
HI : intensité élevée
HIC : pays à revenu élevé
HR : hazard ratio
aHR : hazard ratio ajusté
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
ICM : ischémie critique des membres inférieurs
IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire
IDM : infarctus du myocarde
IMC : indice de masse corporelle
IPS : index de pression systolique
LDL-C : lipoprotéine de basse intensité-cholestérol
LMI : intensité faible à modérée
LMIC : pays à revenus faible et intermédiaire
Lp(a) : lipoprotéines a
LSN : limite supérieure de la norme
MACE : événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire)
MALE : événements indésirables majeurs au niveau des membres (ischémie aiguë de membre, amputation majeure au-dessus du genou ou en dessous mais excluant l'avant-pied ou les orteils, revascularisation périphérique en urgence pour une ischémie (thrombolyse ou intervention vasculaire)).
MAP : maladie artérielle périphérique
OR : odds ratio
aOR : odds ratio ajusté
PCSK9 : protéine convertase subtilisine/kexine de type 9
RR : risque relatif
SCA : syndrome coronarien aiguë
TG : triglycérides
VLDL : lipoprotéines de très basse intensité

Introduction

L'artériopathie périphérique des membres inférieurs (AOMI) est l'une des manifestations de l'athérosclérose. Les dyslipidémies constituent avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle (HTA), un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose.

Les patients avec une AOMI sont à très haut risque cardiovasculaire, selon les recommandations de la Société Européenne de *Cardiologie* (ESC) de 2016 et 2019 sur les dyslipidémies.(1,2)

Suivant ces recommandations, l'objectif à atteindre en termes de taux de lipoprotéines de basse intensité-cholestérol (LDL-C) pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires était :

- en 2016 : <70mg/dl (1,8mmol/l) ou une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C si le taux basal est entre 70 mg/dl et 13,5 mg/dl (1,8mmol/l et 3,5 mmol/l) ;
- en 2019 : <55mg/dl (1,4mmol/l) et une réduction d'au moins 50% du taux de LDL-C à partir de la ligne de base.

Pour atteindre ces objectifs, les patients bénéficient en première intention de mesures hygiéno-diététiques ainsi que d'un traitement par statines. Chaque réduction absolue de 1,0 mmol/l du LDL-C est associée à une réduction de 20% du risque d'événements cardiovasculaires. Si les objectifs ne sont pas atteints avec une dose maximale tolérée de statines, l'ézétimibe est la molécule de choix en association avec la statine.

Enfin, en cas de coronaropathie, si ce n'est toujours pas suffisant, selon les dernières recommandations de 2019 de l'ESC, les inhibiteurs des protéines convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) (évolocumab et alirocumab) peuvent être prescrits, en association avec une dose maximale tolérée de statines et d'ézétimibe. Ces nouvelles molécules, ont démontré leur efficacité en terme de réduction du taux de LDL-C et du nombre d'événements cardiovasculaires dans les études FOURIER et ODYSSEY.

Le but de notre travail de thèse est l'évaluation de la prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une AOMI, issus de la base épidémiologique COPART, en portant une attention particulière sur leurs traitements hypolipémiants, leur taux de LDL-C, le nombre d'événements cardiovasculaires présentés ainsi que leur corrélation avec les taux de LDL-cholestérol et les traitements des patients.

Nous avons aussi, en adaptant les critères FOURIER, estimé le nombre de patients dans la base COPART pouvant bénéficier d'un traitement par EVOLOCUMAB.

Ces résultats devraient nous permettre d'améliorer la prise en charge des dyslipidémies des patients atteints d'AOMI et de diminuer leur risque de présenter un événement cardiovasculaire.

I. Physiopathologie de l'athérosclérose et du cholestérol

A. Athérosclérose

L'athérosclérose est un phénomène artériel inflammatoire chronique induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant.

L'athérome résulte de l'association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la media.

Une plaque d'athérome se forme selon le mécanisme suivant : les LDL-C s'accumulent dans l'intima puis s'oxydent par les radicaux libres entraînant un dysfonctionnement de l'endothélium. Le système immunitaire s'active en réponse et recrute des monocytes qui se différencient en macrophages puis en cellules spumeuses, en pénétrant dans l'intima et en captant les LDL-C oxydées via les récepteurs « scavengers ». Ces cellules induisent également une réaction inflammatoire chronique, par production de cytokines pro-inflammatoires, entraînant ce dysfonctionnement endothelial et induisant la sécrétion de métalloprotéases délétères. Les cellules spumeuses, accumulées dans l'intima, s'organisent en amas dans le sous-endothélium pour donner des stries lipidiques, puis on observe la formation d'un noyau lipidique à partir des éléments lipidiques accumulés au sein d'un tissu inflammatoire. Parallèlement, les cellules musculaires lisses migrent à leur tour, de la media vers l'endothélium. Cette migration est facilitée par l'activation des plaquettes, (sécrétion de PDGF). Les cellules musculaires secrètent du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes qui entretiennent la réaction inflammatoire, (passage d'un phénotype contractile différencié à un phénotype sécrétant dédifférencié). Les cellules musculaires lisses forment alors une chape fibreuse avec le collagène autour de ce noyau. (3)

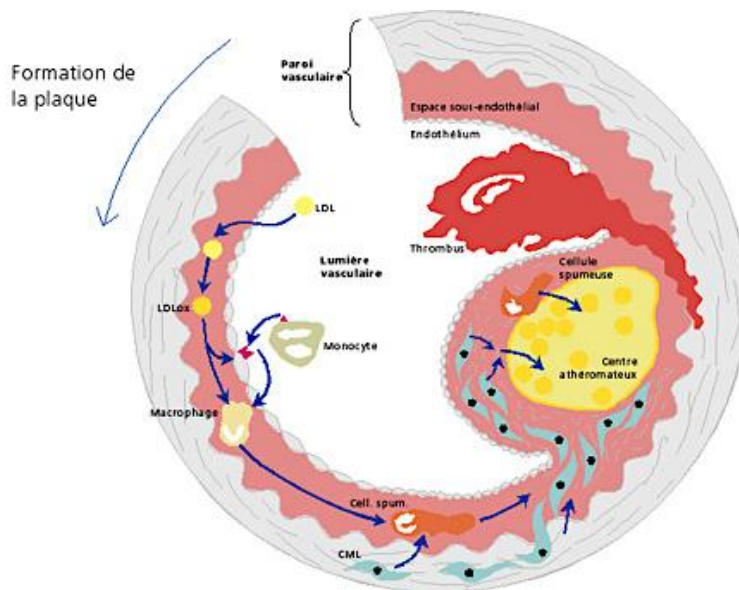


Figure 1 : Formation d'une plaque d'athérosclérose. Vue générale et détail des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif). D'après Coehn *et al.*(4)

La plaque d'athérome peut évoluer de manière :

- Chronique :

- Progression : réduction de la lumière du vaisseau due à l'augmentation de volume de la plaque. Augmentation progressive possible, mais surtout par poussées, lors d'accidents aigus de rupture de plaque, en incorporant du matériel thrombotique. Évolution lente vers un tissu fibreux et calcifié.
- Remodelage : augmentation de l'épaisseur pariétale qui se traduit par une augmentation compensatrice du diamètre du vaisseau. Il limite dans un premier temps le retentissement sur le calibre de la lumière artérielle.

- Aiguë :

- Rupture : c'est une complication brutale, à l'origine des accidents cliniques aigus, (syndrome coronarien aigu (SCA), accident vasculaire cérébral (AVC)). Elle se produit par érosion ou déchirure de la chape fibreuse recouvrant la plaque d'athérome. Il y a formation immédiate d'un thrombus entraînant des accidents aigus par réduction ou obstruction de la lumière de l'artère, le thrombus peut se fragmenter et créer des embolies. La rupture est d'autant plus probable que la plaque est « jeune », très lipidique et très inflammatoire, elle concerne donc souvent des plaques d'athérome peu sténosantes. De nombreuses ruptures de plaques restent asymptomatiques.
- Hémorragies intra-plaques : peuvent occasionner de brutales augmentation de volume des lésions, entraînant un clivage de la paroi, voire une rupture.
- Ruptures artérielles : rares, majoritairement au niveau de l'aorte, au niveau d'une zone d'amincissement de la paroi, plus ou moins creusée par une ulcération.

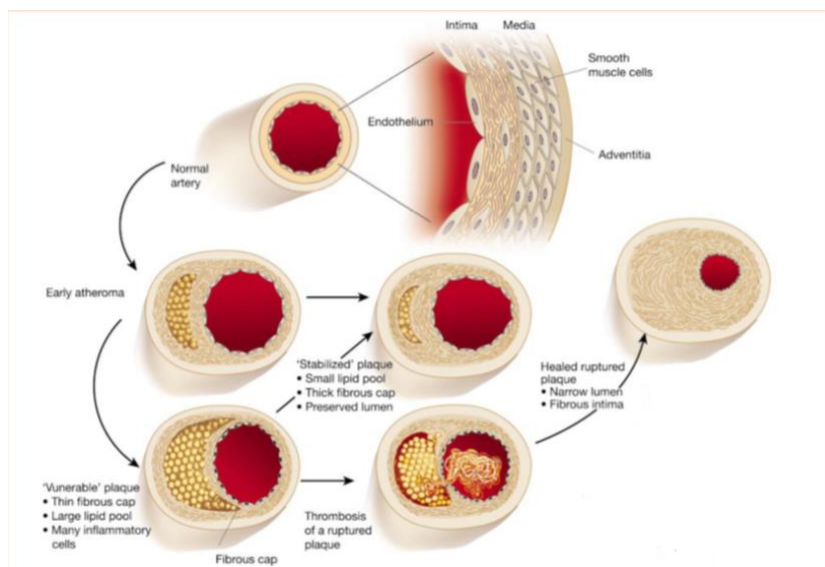


Figure 2 : Évolution de la plaque d'athérome. D'après Libby *et al.* (5)

B. Cholestérol et métabolisme des lipoprotéines

Le cholestérol est une molécule insoluble, transportée dans le sang grâce à la formation des lipoprotéines. C'est un élément essentiel au corps humain pour former les membranes cellulaires, en tant que précurseur des hormones stéroïdes ou encore dans la formation des acides biliaires. Cependant il peut devenir dangereux lorsqu'il est en excès par anomalie de son métabolisme ou par excès d'apport en participant au processus d'athérosclérose. Un tiers provient des apports alimentaires (voie exogène) et deux tiers de la biosynthèse hépatique majoritairement (voie endogène). Son précurseur est l'acétyl-coenzyme A qui, par une succession de condensations, donne lieu à l'HMG-CoA. L'HMG-CoA réductase (inhibée par les statines) va ensuite jouer son rôle avec d'autres enzymes pour arriver au squalène, qui donnera le lanostérol et ensuite le cholestérol. (6,7)

Les lipoprotéines, en charge du transport des lipides, sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides (TG) et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apo-lipoprotéines. Les lipoprotéines sont en règle définies selon leur densité : en chylomicrons, lipoprotéines de très basse intensité (VLDL), lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéine de basse intensité (LDL) et lipoprotéines de haute intensité (HDL).

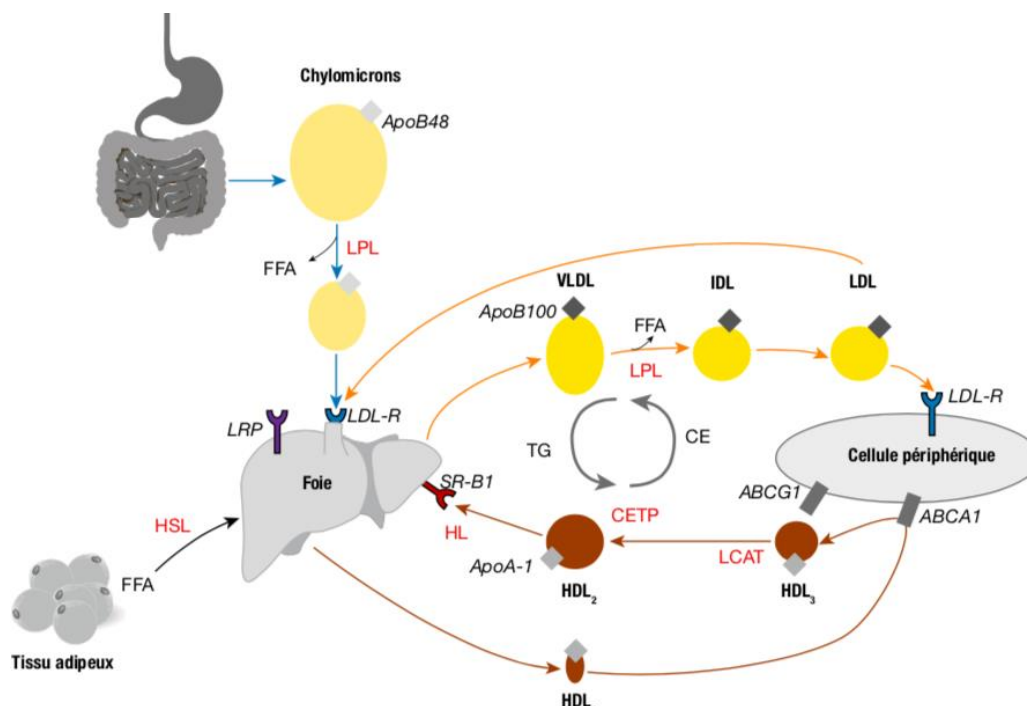


Figure 3 : Schéma résumé du métabolisme des lipoprotéines. D'après Vergès *et al.* (6)

Les lipoprotéines LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. La lipoprotéine LDL est le transporteur majoritaire du cholestérol dans l'organisme, constituée d'un cœur comprenant du cholestérol estérifié et d'une zone périphérique composée de cholestérol libre, de phospholipides et d'une molécule d'apo-B100.

L'apolipoprotéine B100 joue un rôle essentiel dans la clairance des LDL permettant, par son intermédiaire, leurs fixations sur les récepteurs aux LDL dont 70% est localisé sur les

hépatocytes et 30% sur les autres cellules de l'organisme. Après fixation sur son récepteur, la lipoprotéine LDL est internalisée dans la cellule avec son récepteur par endocytose sous forme d'endosomes. Ces derniers peuvent ensuite fusionner avec des lysosomes contenant des enzymes protéolytiques. Après internalisation dans la cellule, le LDL-récepteur est soit recyclé et redirigé vers la membrane cellulaire, soit dégradé dans les lysosomes. Les PCSK9 jouent un rôle majeur dans la régulation du LDL-récepteur en favorisant sa dégradation par les lysosomes dans la cellule plutôt que son recyclage vers la membrane cellulaire : moins de LDL-récepteurs sont alors disponibles pour capter les LDL circulants, d'où le développement des thérapeutiques par inhibiteurs des PCSK9.

La lipoprotéine a (Lp(a)) est une lipoprotéine de type LDL, avec un composant ApoB100 lié de manière covalente une fraction Apo(a). Les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière importante dans la population : entre 0,1mg/dl à plus de 200mg/dl en fonction des personnes. Son taux est déterminé quasi exclusivement par la génétique et varie très peu au cours de la vie. La Lp(a) peut librement traverser la barrière endothéliale, où elle peut être retenue dans la paroi artérielle, et de ce fait augmenter le risque cardiovasculaire. De plus les effets pro-athérogènes de la Lp(a) ont également été attribués à des effets pro-coagulants car elle a une structure similaire à celle du plasminogène. Selon les recommandations de l'ESC 2019, la mesure de la Lp(a) doit être envisagée au moins une fois dans la vie de chaque adulte afin d'identifier les personnes présentant des taux de Lp(a) très élevés >180mg/dl, qui peuvent présenter un risque à vie d'événement cardiovasculaire équivalent au risque associé à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Sur le plan thérapeutique, les statines et l'ézétimibe ne diminuent pas les concentrations de Lp(a), contrairement aux inhibiteurs de PCSK9 (diminution de 25 à 30%) et à l'aphérese des lipoprotéines (diminution de 60 à 70%).

L'évaluation du profil lipidique comprend :

- Le dosage du cholestérol total : il permet d'estimer le risque cardiovasculaire avec la table SCORE
- Le dosage du HDL-C : il permet d'estimer le risque cardiovasculaire avec la table SCORE
- Le dosage du LDL-C : permet d'évaluer de diagnostiquer et de prendre en charge la dyslipidémie.
- Le dosage des triglycérides est recommandé en routine
- +/- Le dosage des non-HDL-C : recommandé chez les patients avec une hypertryglicéridémie, diabétiques, obèses ou avec un LDL-C très bas. Il permet de manager la dyslipidémie. Il estime les particules athérogènes (LDL, IDL, VLDL, chylomicrons)
- +/- L'apolipoprotéine B : recommandé chez les patients avec une hypertryglicéridémie, diabétiques, obèses, avec un syndrome métabolique ou avec un LDL-C très bas. Il permet de manager la dyslipidémie. Il estime les particules athérogènes (LDL, IDL, VLDL, chylomicrons).

II. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'AOMI est définie comme l'obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères périphériques. Elle est généralement provoquée par l'athérome dans 95% des cas. Les 5% restant représentent les causes inflammatoires, génétiques et traumatiques, qui deviennent moins fréquentes avec l'augmentation de l'âge et des évènements emboliques (cardiaque ou artério-artériel). Il est important de noter que les patients atteints de maladie artérielle périphérique (MAP) ont souvent des maladies coronariennes et cérébro-vasculaires concomitantes (8–10).

Les facteurs de risques sont similaires à ceux des coronaropathies et des maladies cérébro - vasculaires, auquel l'AOMI est fortement associée, mais dans des proportions différentes, en particulier pour le tabac et le diabète qui en représentent d'importants facteurs de risques.

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important pour le développement des MAP et double au moins le risque par rapport à celui d'un non-fumeur. L'arrêt du tabac est associé à un risque réduit de MAP, mais il faudra probablement plus de 20 ans pour ramener le niveau de risque à celui des personnes qui n'ont jamais fumé. Le tabagisme augmente également le risque d'AOMI asymptomatique, ce qui soulève la possibilité que les jeunes fumeurs adultes augmentent déjà leur risque d'AOMI plusieurs années avant le début de la maladie clinique.

Les risques de MAP augmentent avec la gravité du diabète : pour chaque augmentation de 1% d'HbA1c, le risque de MAP augmente de 26%. De plus, la durée du diabète et l'utilisation d'insuline sont associés à un risque accru de MAP. Le risque d'amputation majeure étant environ cinq fois plus élevé chez les patients diabétiques que chez les personnes non diabétiques. Ce qui est probablement dû à la neuropathie sensorielle, à la microangiopathie et aux infections associées au diabète, ainsi qu'à un schéma spécifique de MAP affectant les artères plus distales avec moins de possibilités de revascularisation.

La dyslipidémie a été étudiée dans des études épidémiologiques sur l'étiologie de la MAP, mais comme les différentes fractions lipidiques sont étroitement liées, l'identification du ou des facteurs les plus importants s'est avérée difficile.

Sur le plan de l'HTA : la pression systolique était invariablement liée au risque de MAP, contrairement à la pression diastolique qui n'est souvent pas associée de manière significative à la MAP.

Les preuves de la relation entre l'obésité et le risque de MAP sont assez contradictoires : la plupart des études ne montrent aucune association, et d'autres indiquent un risque légèrement accru.

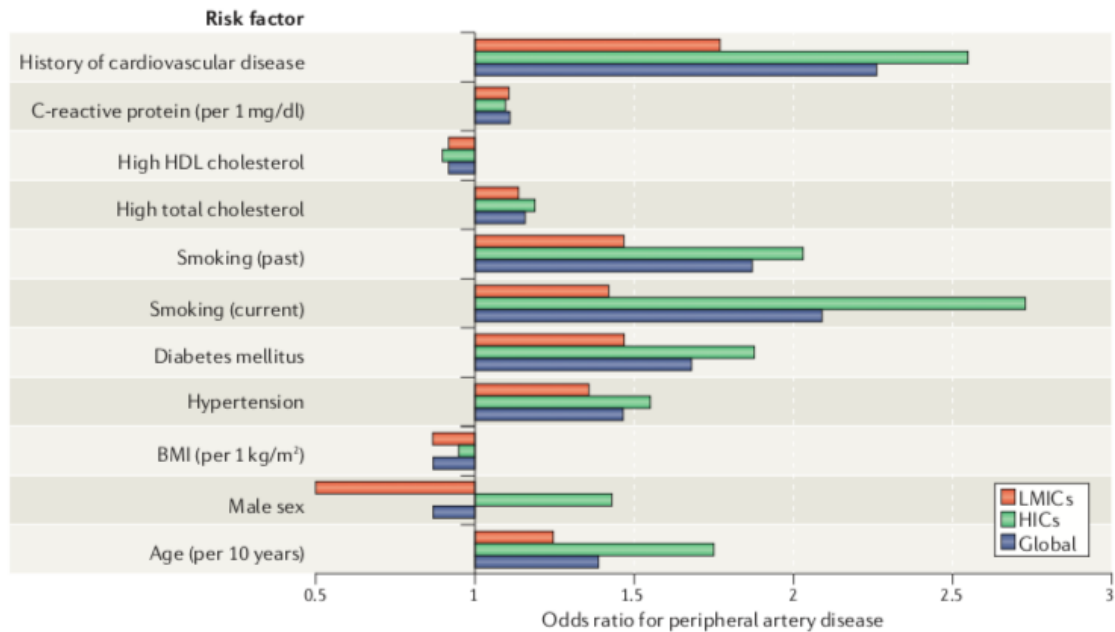


Figure 4 : Facteurs de risque d'AOMI dans les pays à revenus élevé (HIC) et les pays à revenus faible et intermédiaire (LMIC) D'après Criqui *et al.*(8)

Dans l'étude de Criqui et al, publiée en 2015, les odds-ratios (OR) pour les MAP avaient une tendance similaire dans les pays à revenus élevé (HIC) et les pays à revenus faible et intermédiaire (LMIC), à l'exception d'un risque accru pour les hommes par rapport aux femmes dans les HIC et inversement dans les LMIC. Pour les facteurs de risque traditionnels du tabagisme, du diabète sucré et de l'HTA, les OR étaient plus élevés dans les HIC que dans les LMIC, ce qui pourrait être dû à une durée d'exposition plus courte dans les LMIC.

L'index de pression systolique (IPS) est la méthode la plus sensible pour dépister l'AOMI, néanmoins elle peut être prise en défaut en cas de médiocalcose relative. L'IPS est le rapport entre la pression systolique mesurée à la cheville (tibiale antérieure ou postérieure) et la pression artérielle brachiale. Normalement, l'IPS est égal à 1 mais peut varier entre 0,91 et 1,39. L'AOMI est définie par un IPS inférieur à 0,90 avec une bonne sensibilité (80%) et une excellente spécificité (95%).

Le symptôme le plus courant de l'AOMI est la claudication intermittente (CI), cependant, l'IPS montre que les AOMI asymptomatiques sont plus communes que la claudication intermittente classique dans la population générale.

Il existe plusieurs classifications permettant d'évaluer l'AOMI en fonction de la clinique présentée par le patient, la plus utilisée étant la classification de Rutherford. Les patients asymptomatiques représentent 20 à 50% des patients présentant une AOMI, les patients présentant une CI, se traduisant par une douleur d'effort, représentent environ 45% des patients et les patients présentant une ischémie chronique représentent moins de 5% des patients.

Stade de Fontaine	Caractéristiques cliniques	Classification de Rutherford	Caractéristiques cliniques	Classification du CEMV (stade)
I	Asymptomatique	0	Asymptomatique	Asymptomatique
IIa	Distance de marche sans douleur > 200 m	1	Claudication intermittente légère	Ischémie d'effort
		2	Claudication intermittente modérée	
IIb	Distance de marche sans douleur < 200 m	3	Claudication intermittente sévère	
III	Douleurs au repos	4	Douleurs au repos	Ischémie permanente
IV	Ulcère, nécrose, gangrène	5	Lésions trophiques distales	
		6	Lésions trophiques débordant le niveau métatarsien proximal	

CEMV : Collège des enseignants de médecine vasculaire. Dans la classification de Rutherford, la claudication est évaluée sur un tapis motorisé avec 3,2 km/h et une pente de 12 % et nécessite la mesure des pressions post-effort pour déterminer le stade de claudication. Claudication légère signifie possibilité de marcher 5 minutes sur le tapis et pression de cheville post-effort > 50 mmHg avec une chute de pression entre pré- et post-effort > 20 mmHg. Claudication sévère signifie impossibilité de marcher 5 minutes sur le tapis et une pression de cheville post-effort < 50 mmHg. La claudication modérée est située entre ces deux catégories avec : soit possibilité de marcher 5 minutes, mais avec une pression de cheville post-effort < 50 mmHg soit une impossibilité de marcher 5 minutes mais avec une pression de cheville > 50 mmHg et une chute de pression pré- et post-effort > 20 mmHg.

Figure 5 : Les différentes classifications cliniques utilisées dans l'artériopathie des membres inférieurs. D'après Mahé *et al.* (11)

Sur le plan épidémiologique, l'AOMI touche plus de 200 millions de personnes dans le monde. En Europe, on estime le nombre de patients porteurs d'une AOMI à 40 millions et à plus d'un million en France.

Sa prévalence augmente avec l'âge, elle est inférieure à 5% en dessous de l'âge de 50 ans, autour de 10% jusqu'à l'âge de 65 ans et de plus de 25% chez les personnes de plus de 80 ans. Elle semble plus importante chez les hommes que chez les femmes dans les formes plus sévères ou symptomatiques.

En 2013, Fowkes *et al.*, ont publié une revue systématique de la littérature sur la prévalence de la MAP. 34 études ont été incluses, 22 issues de pays à revenus élevés et 12 issues de pays à revenus moyens ou faibles, dont 112 027 participants avec 9347 qui avaient une MAP. La prévalence par sexe augmentait avec l'âge.

Dans les HIC, la prévalence de la MAP semblait être similaire chez les hommes et les femmes et augmentait de façon constante avec l'âge, passant d'environ 5% à 45–49 ans à 18% à 85–89 ans. Dans les LMIC, la prévalence augmentait également avec l'âge mais, par rapport aux pays à revenus élevés, l'incidence par âge semblait être plus faible chez les hommes et légèrement plus élevée chez les femmes (jusqu'à 65 ans). Dans les LMIC, la prévalence semble plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec des différences plus importantes aux âges plus jeunes (6,3% contre 2,9% à 45–49 ans contre 12,3% contre 10,1% à 75–79 ans). Le tabagisme était un facteur de risque important, avec un méta-OR pour le tabagisme actuel de 2,72 (Intervalle de confiance (IC) à 95% : 2,39–3,09) dans le HIC et 1,42 (IC 95% 1,25–1,62) dans les LMIC, suivi du diabète (1,88 [1,66–2,14] vs 1,47 [1,29–1,68]), de l'HTA (1,55 [1,42–1,71] vs 1,36 [1,24–1,50]) et la dyslipidémie (1,19 [1,07–1,33] vs 1,14 [1,03–1,25]). A l'échelle mondiale, en 2010, 202 millions de personnes vivaient avec une maladie artérielle périphérique. Au cours de la décennie précédente, le nombre de personnes atteintes de MAP a augmenté de 28,7% dans les LMIC et de 13,1% dans les HIC. (12)

III. Stratégie de prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une AOMI

A. Recommandations Française de la haute autorité de santé (HAS) et de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2017

(13)

NB : la HAS a publié en mars 2017 une recommandation sur les stratégies de prise en charge des principales dyslipidémies. A l'occasion d'un recours devant le Conseil d'État de l'association Formindep (« collectif pour une formation médicale indépendante au service des seuls professionnels de santé et des patients ») demandant son abrogation, la HAS a constaté qu'elle n'avait pas eu à l'époque connaissance de l'ensemble des liens d'intérêts de certains des experts. Ce non-respect des règles déontologiques de l'institution a conduit à abroger cette recommandation.(14)

a. Le risque cardiovasculaire

C'est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement cardiovasculaire sur une période donnée. Il est évalué à l'aide de l'outil SCORE, qui estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à dix ans, en fonction du sexe, de l'âge (de 40 à 65 ans), de la pression artérielle systolique, du statut tabagique, du cholestérol total ou de la concentration en HDL-C. Il existe deux types de tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à bas risque, l'autre pour les pays à haut risque. La France faisant partie des pays à bas risque.

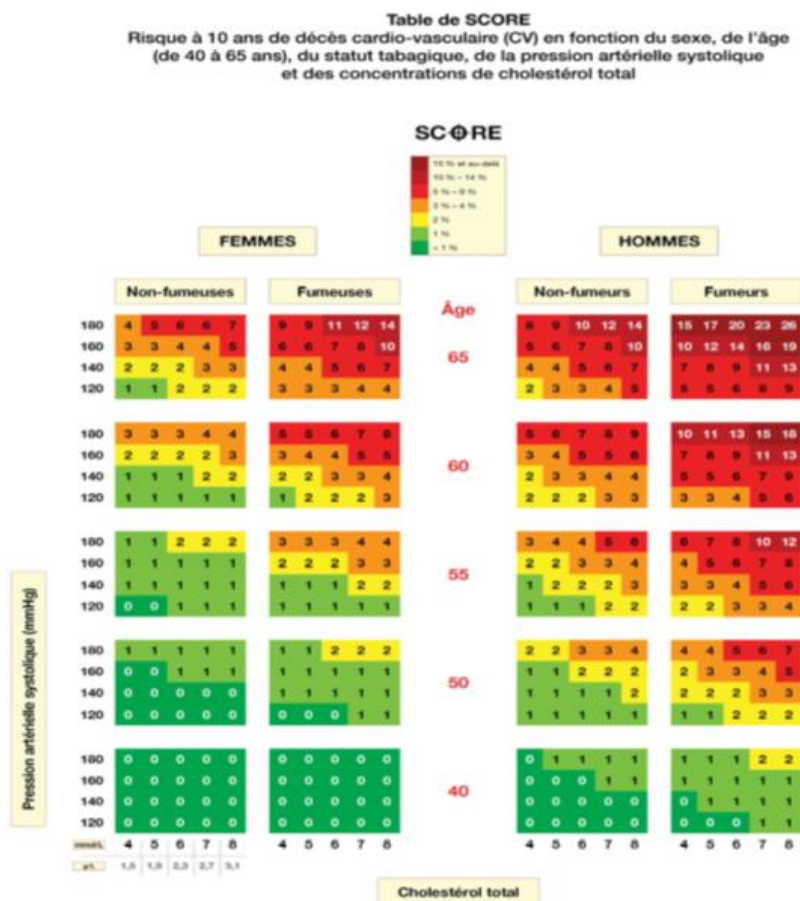


Figure 6 : Table SCORE HAS 2017

A partir de ce SCORE et des antécédents des individus, est calculé 4 niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à dix ans :

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % ≤ SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% ≤ SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ≥ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE ≥ 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Figure 7 : Niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. HAS 2017

Les patients présentant une AOMI sont donc directement classés dans le groupe à risque très élevé.

b. Objectifs de prise en charge

Chez les sujets à risque très élevé, l'objectif à atteindre est un taux de LDL-C inférieur à 70mg/dl soit 1,8mmol/l. Si celui-ci n'est pas atteint, il est nécessaire de commencer immédiatement un traitement hypolipémiant ainsi que la mise en place de règles hygiéno-diététiques.

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Figure 8 : Interventions recommandées en fonction des objectifs thérapeutiques. HAS 2017

c. Stratégies thérapeutiques

Modification du mode de vie :





Il est nécessaire d'améliorer le profil lipidique des patients en réduisant les excès d'acides gras saturés d'origine animale ou végétale et en acides gras trans au profit des acides gras insaturés sources d'acides gras oméga-6 et oméga-3. L'apport lipidique total recommandé est compris entre 25-35% des apports caloriques totaux chez l'adulte. En termes d'activité physique, les recommandations sont les suivantes : les adultes doivent pratiquer un exercice physique régulier pendant au moins 30 minutes la plupart des jours de la semaine, pour cumuler au moins 150 minutes par semaine une activité d'intensité modérée, ou 75 minutes d'activité aérobie d'intensité élevée, ou un mélange des deux, par périodes de dix minutes ou plus afin de réduire le risque cardiovasculaire. Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA.

Traitement hypolipémiant :

En cas d'élévation du LDL-C (hypercholestérolémies pures ou mixtes), les statines sont les traitements de première intention. En deuxième intention, peuvent être utilisés les résines, les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol (ézétimibe) ou les fibrates.

En prévention secondaire, l'utilisation d'emblée d'une statine à forte intensité est recommandée, sauf en cas de LDL-C initialement peu élevé ou de risque important d'effets secondaires musculaires. Si la cible de LDL-C n'est pas atteinte sous monothérapie avec une dose maximale tolérée de statines, l'adjonction d'ézétimibe est recommandée. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les mêmes règles de prise en charge s'appliquent en prévention secondaire que chez les sujets plus jeunes.

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine					*
Atorvastatine					
Rosuvastatine					

	Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
	Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
	Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
	Hors AMM / non recommandé

* Le risque d'atteinte musculaire est accru chez les patients traités par 80 mg de simvastatine. Cette posologie ne doit être utilisée que chez les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, à risque élevé de complications cardiovasculaires, n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique avec une posologie plus faible et lorsque que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque potentiel.

Figure 9 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDL-C, en fonction de leur posologie. HAS 2017

- Statines à faible intensité (baisse du LDL-C < 30%) : Fluvastatine 20-40mg ;

- Pravastatine 10-20mg ; Simvastatine 10mg ;
- Statines à intensité modérées (baisse du LDL-C<50%) : Atorvastatine 10-20mg ; Fluvastatine 80mg ; Pravastatine 40mg ; Simvastatine 20-40mg ; Rosuvastatine 5-10mg ;
- Statines à forte intensité (baisse du LDL-C>50%) : Atorvastatine 40-80mg ; Rosuvastatine 20mg.

B. Recommandations européennes des sociétés européennes de cardiologie et d'athérosclérose (ESC/EAS) de 2019

a. Le risque cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire total est aussi évalué par le diagramme SCORE qui évalue la mortalité à 10 ans. Cette estimation du risque cardiovasculaire est recommandée pour les adultes de plus de 40 ans sans maladie cardiovasculaire, diabète sucré, maladie rénale chronique, hypercholestérolémie familiale ou LDL-C>4,9mmol/l (190mg/dl).

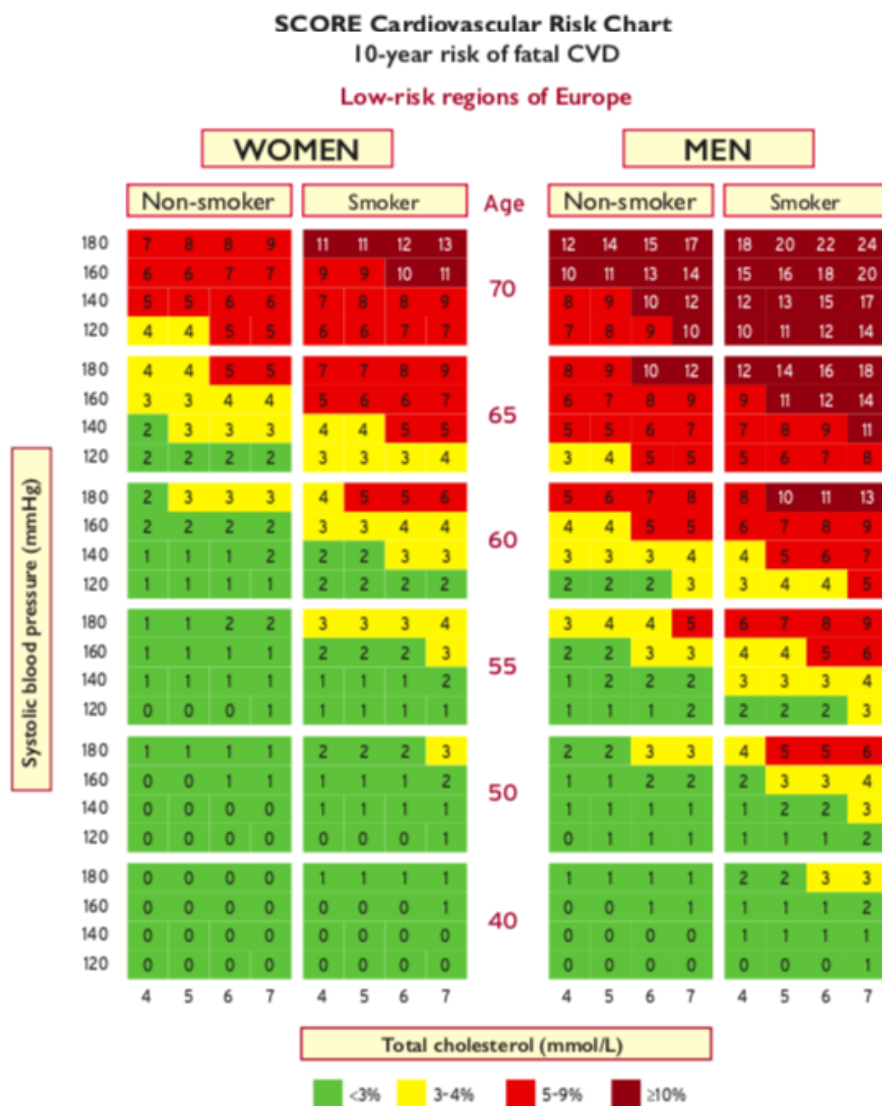


Figure 10: SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation. ESC/EAS 2019

Les graphiques de risque SCORE présentés ci-dessus diffèrent légèrement de ceux des lignes directrices de 2016 de l'ESC et l'EAS, utilisés pour les recommandations de la HAS en 2017, pour la prise en charge des dyslipidémies, de la façon suivante :

- l'âge a été prolongé de 65 à 70 ans
- l'interaction entre l'âge et chacun des autres facteurs de risque a été intégrée, réduisant ainsi la surestimation du risque chez les personnes âgées dans les graphiques originaux du SCORE.
- la bande de cholestérol de 8mmol/l a été supprimée car ces personnes pourront en tout état de cause bénéficier d'une évaluation plus approfondie.

De plus les niveaux de risques ont été étoffés :

Tableau 1 : Niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. ESC/EAS 2019

Risque très élevé	<p>Patient avec une maladie cardiovasculaire athéromateuse documentée cliniquement ou de manière univoque à l'imagerie</p> <p>ATCD de SCA (infarctus du myocarde ou angor instable)</p> <p>Angor stable</p> <p>Revascularisation coronaire (intervention percutanée, pontage coronarien et autres procédures de revascularisation coronarienne)</p> <p>AVC et accident ischémique transitoire (AIT)</p> <p>Artériopathie périphérique</p> <p>Plaque significative en coronarographie ou en tomодensitométrie (coronaropathie multivasculaire avec deux artères épicaudiques majeures ayant une sténose >50%) ou sur l'échographie carotidienne.</p> <p>Diabète avec une atteinte d'organe (micro albuminurie, rétinopathie, neuropathie) ou au moins 3 FDR majeur ou diabète de type 1 avec une durée d'évolution >20 ans</p> <p>Insuffisance rénale sévère avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) selon CKD-EPI <30mL/min/1,73m2</p> <p>SCORE ≥10%</p> <p>Hypercholestérolémie familiale avec un autre facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) majeur.</p>
Risque élevé	<p>Un FDRCV majeur : cholestérol total >8mmol/l (>310mg/dl), LDL-C >4,9mmol/l (>1,90mg/dl) ou tension artérielle ≥180/110mmHg.</p> <p>Patient avec une hypercholestérolémie familial sans autre FDRCV.</p> <p>Patient diabétique sans atteinte d'organe cible avec une évolution ≥10 ans ou avec un autre FDRCV.</p> <p>Insuffisance rénale modérée (DFG selon CKD-EPI entre 30 et 59ml/min/1,73m2)</p> <p>Score ≥5% et <10%</p>
Risque modéré	<p>Patient diabétique jeune (type 1 <35 ans, type 2 <50 ans) avec une durée d'évolution <10 ans sans autres FDRCV.</p> <p>Score ≥1% et <5%</p>
Faible risque	Score <1%

La charge athéromateuse (carotide et/ou fémorale) sur l'échographie artérielle doit être considérée comme un modificateur de risque chez les personnes à risque faible et modéré et sont donc à évaluer. L'évaluation du score calcique avec un scanner peut être considérée comme un modificateur de risque dans l'évaluation du risque cardiovasculaire des individus asymptomatiques à risque faible ou modéré et peut être réalisé. Un score supérieur à 100

correspond à un haut risque cardiovasculaire et supérieur à 400 un très haut risque cardiovasculaire.

Les dosages du cholestérol total, des LDL, des HDL, des TG et du non-HDL, (utilisé plus particulièrement chez les patients obèses, diabétiques, avec une hypertriglycéridémie ou des taux très bas de LDL) sont recommandés en pratique courante pour le dépistage, le diagnostic et la gestion des dyslipidémies. Le dosage de l'apolipoprotéine B est recommandé chez les patients obèses ou avec syndrome métabolique, diabétiques, avec hypertriglycéridémie ou des taux très bas de LDL-C. Il peut aussi être utilisé comme une alternative au LDL.

b. Objectifs de prise en charge

Objectifs de LDL-C :

Chez les patients en prévention secondaire, à très haut risque, la réduction du LDL-C doit être de plus de 50% et atteindre un taux <55mg/dl. Il en est de même pour les patients à très haut risque en prévention primaire (hors hypercholestérolémie familiale).

Pour le patient à haut risque, la réduction du LDL-C doit être de plus de 50% et atteindre un taux <70mg/dl.

Tableau 2 : Objectifs de LDL-C en fonction des niveaux de risque. ESC/EAS 2019

Patient à très haut risque en prévention primaire ou en prévention secondaire	Régime thérapeutique permettant une réduction de $\geq 50\%$ des LDL-C à partir de la ligne de base et d'atteindre un taux de LDL-C <1,4mmol/l (<55mg/dl). <ul style="list-style-type: none"> • S'il n'y a pas d'utilisation actuelle de statine : il sera probablement nécessaire d'utiliser un traitement abaissant le LDL-C, de haute intensité ; • S'il y a actuellement un traitement abaissant le LDL-C : il est nécessaire d'augmenter l'intensité du traitement.
Patient à haut risque	Régime thérapeutique permettant une réduction de $\geq 50\%$ des LDL-C à partir de la ligne de base et d'atteindre un taux de LDL-C <1,8mmol/l (<70mg/dl).
Patient à risque modéré	Objectif de LDL-C <2,6mmol/l (100mg/dl)
Patient à risque faible	Objectif de LDL-C <3,0mmol/l (116mg/dl)

Le terme « ligne de base » fait référence au taux de LDL-C chez une personne ne prenant aucun médicament abaissant le LDL-C. Chez les personnes qui prennent des médicaments abaissant le LDL-C, les taux de LDL-C de base projetés (non traités) doivent être estimés, sur la base de l'efficacité moyenne d'abaissement du LDL-C du médicament donné ou de la combinaison de médicaments.

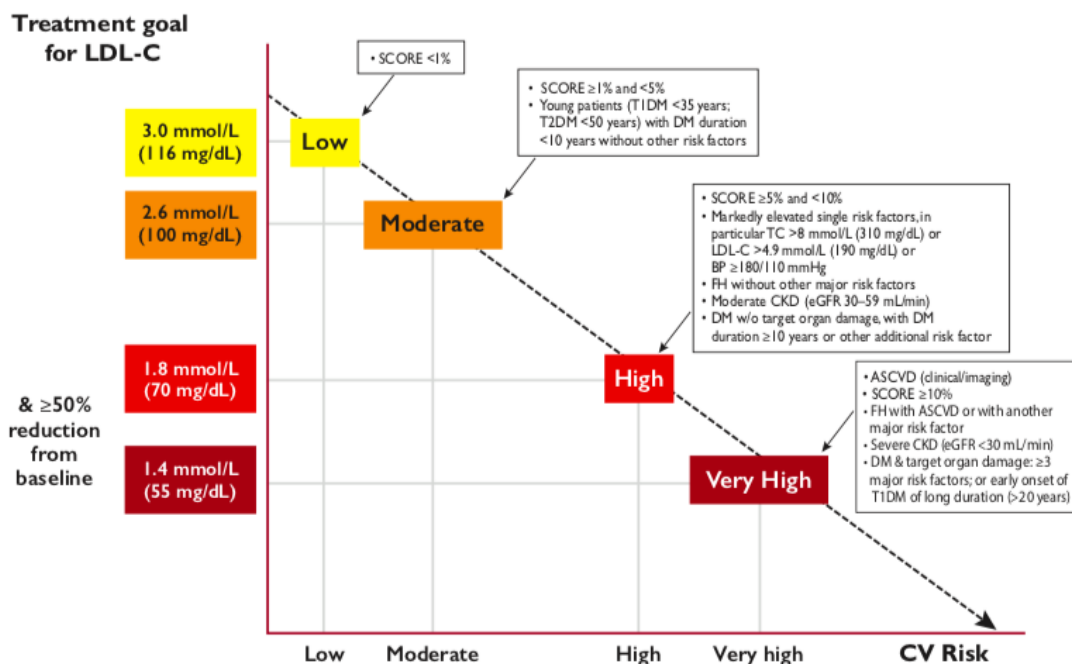


Figure 11 : Objectifs thérapeutiques de LDL-C dans toutes les catégories de risque de maladie cardiovasculaire. ESC/EAS 2019

Autres objectifs :

- Les objectifs secondaires des non HDL-C sont <2,2 ; 2,6 et 3,4mmol/l (85, 100 et 130mg/dl) pour les patients à très haut risque, haut risque et risque modéré, respectivement, soit 30mg/dl de plus que l'objectif de LDL-C. Cet objectif est particulièrement intéressant en présence d'une hypertryglicéridémie.
- Les objectifs secondaires des apolipoprotéine B sont <65, 80 et 100mg/dl pour les patients à très haut risque, haut risque et risque modéré, respectivement.
- Pour les TG, il n'y a pas d'objectif, mais s'ils sont <1,7mmol/l (<150mg/dl) cela indique un risque plus faible et alors que des niveaux plus élevés indiquent la nécessité de rechercher d'autres facteurs de risque.
- Pas d'exposition au tabac, sous toutes ses formes.
- Une alimentation saine, pauvre en graisses saturées avec un accent sur les produits à base de céréales complètes, les légumes, les fruits et le poisson.
- 3,5 à 7h d'activité physique modérément vigoureuse par semaine ou 30-60min presque tous les jours.
- Un indice de masse corporelle (IMC) entre 20 et 25 kg/m² et un tour de taille <94 cm pour les hommes et <80 cm pour les femmes.
- Une tension artérielle <140/90mmHg.
- Une hémoglobine glyquée (HbA1c) <7%.

Pour les patients avec une maladie athéromateuse qui auraient présenté un deuxième événement cardiovasculaire dans les 2 ans suivant le premier (pas nécessairement du même type), un objectif de LDL-C <1,0mmol/l (<40mg/dl) pourrait être considéré.

c. Stratégies thérapeutiques

L'utilisation de statines de forte intensité est recommandée jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre l'objectif de LDL-C. Si l'objectif n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine, une combinaison avec de l'ézétimibe est recommandée.

Pour les patients en prévention secondaire, chez les patients à très haut risque n'atteignant pas leurs objectifs avec une dose maximale tolérée d'une statine et d'ézétimibe, une association avec un inhibiteur de la PCSK9 est recommandée.

Si un traitement à base de statines n'est toléré à aucune posologie (même après nouvelle tentative), l'ézétimibe doit être envisagé.

Si un traitement à base de statines n'est toléré à aucune posologie (même après nouvelle tentative), un inhibiteur des PCSK9 ajouté à l'ézétimibe peut également être envisagé.

Si l'objectif n'est pas atteint, une association de statines avec un séquestrant des acides biliaires peut être envisagée.

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥190 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Secondary prevention	≥10, or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

Figure 12 : Stratégies thérapeutiques en fonction du risque cardiovasculaire total et selon le taux de LDL-C. ESC/EAS 2019

Intensity of lipid lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	= 30%
High intensity statin	= 50%
High intensity statin plus ezetimibe	= 65%
PCSK9 inhibitor	= 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	= 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	= 85%

Figure 13 : Intensité de la diminution du LDL-C en fonction du traitement. ESC/EAS 2019

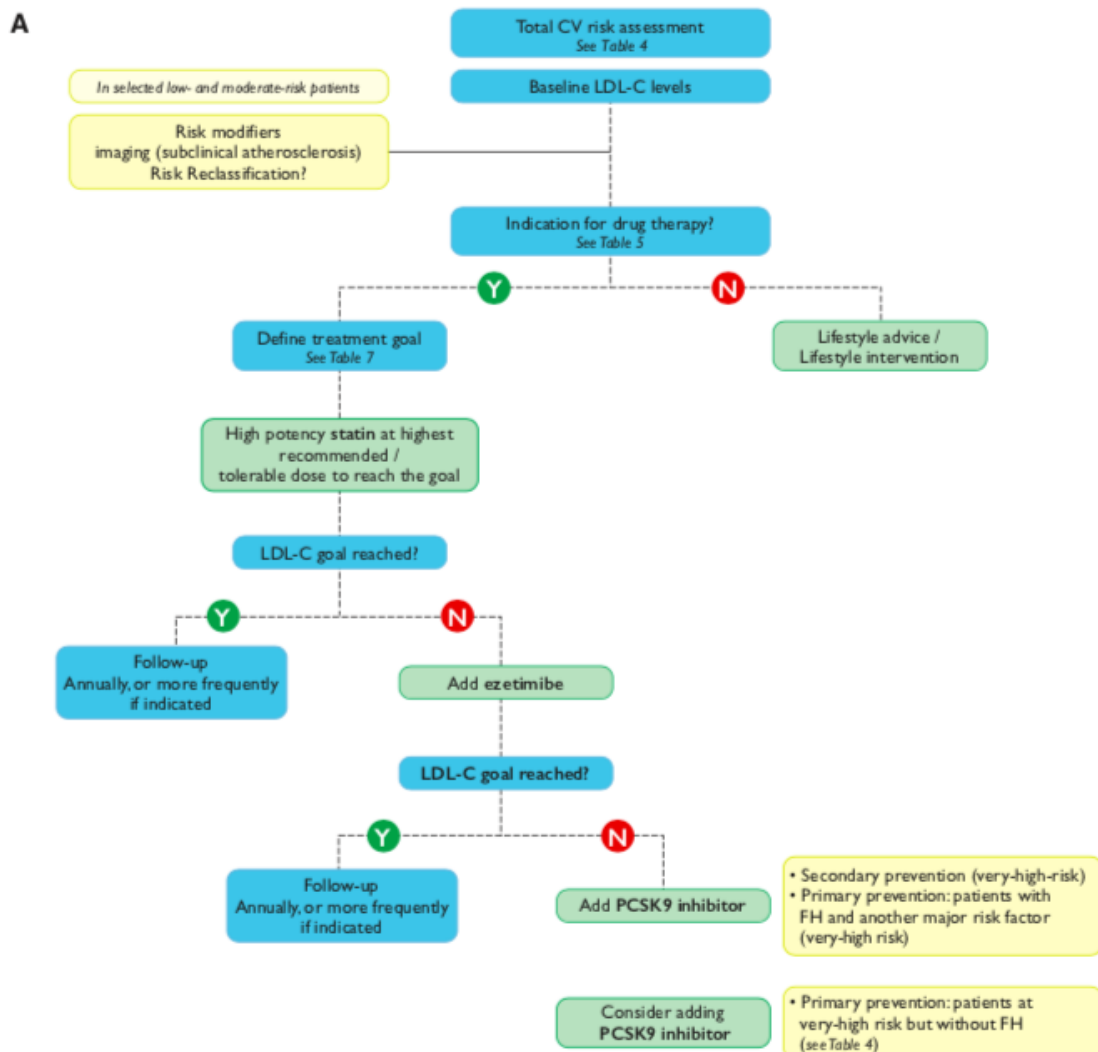


Figure 14 : Algorithme du traitement pharmacologique pour diminuer le LDL-C. ESC/EAS 2019

Chez les patients atteints d'AOMI, un traitement hypolipémiant, comprenant une dose maximale tolérée de statine, plus de l'ézétimibe et/ou une association avec un inhibiteur de PCSK9 si nécessaire, est donc recommandé pour réduire le risque d'événements cardiovasculaire.

C. Recommandations de l'association américaine de cardiologie et du collège américain de cardiologie (AHA/ACC) de 2018

a. Le risque cardiovasculaire

Les patients atteints de maladies cardiovasculaire d'origine athéromateuse ont dans leurs antécédents un SCA, un IDM, un angor stable ou instable, une revascularisation coronarienne ou d'autres artères, un AVC ou un AIT ou une MAP, y compris l'anévrisme aortique, tous d'origine athéromateuse.

Les patients à très haut risque de présenter un nouvel événement cardiovasculaire athéromateux sont les patients avec plusieurs antécédents d'événements cardiovasculaire majeurs ou un événement cardiovasculaire majeur et plusieurs critères à haut risque.

Sachant que les événements cardiovasculaires majeurs regroupent :

- Un SCA dans les 12 derniers mois,
- Un antécédent d'IDM (autre qu'un SCA récent, listé au-dessus),
- Un antécédent d'AVC ischémique,
- Un antécédent de MAP symptomatique (claudication intermittente avec un IPS <0,85, ou revascularisation ou d'amputation).

Les critères à haut risque sont : âge ≥ 65 ans, hypercholestérolémie familiale hétérozygote, antécédent de pontage coronarien ou d'intervention percutanée en dehors du ou des principaux antécédents de maladies cardiovasculaire, diabète sucré, HTA, DFG selon CKD-EPI entre 15 et 59 ml/minM1,73m2, LDL-C ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) malgré un traitement par statine et ézétimibe à dose maximale tolérée, antécédent d'insuffisance cardiaque congestive.

b. Objectifs de prise en charge

Selon les recommandations américaines, les concentrations de LDL-C et les pourcentages de réduction doivent être utilisés uniquement pour évaluer la réponse au traitement et l'observance. Ils ne doivent pas être utilisés comme critères d'efficacité. En l'absence de données de recherche de dose des statines pour atteindre les concentrations optimales de LDL-C ou de non-HDL-C, pour les médicaments hypolipémiants, il est impossible de recommander un objectif précis de concentrations de LDL-C ou non - HDL-C en prévention primaire ou secondaire.

c. Stratégies thérapeutiques

Trois niveaux d'intensité du traitement par statine sont définis sur la base de la réponse moyenne attendue de la concentration de LDL-C à une dose et une statine spécifique :

- Traitement par statine de haute intensité : diminution moyenne du LDL-C d'environ $\geq 50\%$.

- Traitement par statine d'intensité modérée : diminution moyenne du LDL-C d'environ 30% à <50%.
- Traitement par statine d'intensité faible : diminution moyenne du LDL-C d'environ <30%.

	High Intensity	Moderate Intensity	Low Intensity
LDL-C lowering†	≥50%	30%–49%	<30%
Statins	Atorvastatin (40 mg‡) 80 mg Rosuvastatin 20 mg (40 mg)	Atorvastatin 10 mg (20 mg) Rosuvastatin (5 mg) 10 mg Simvastatin 20–40 mg§	Simvastatin 10 mg
	...	Pravastatin 40 mg (80 mg) Lovastatin 40 mg (80 mg) Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 1–4 mg	Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg

Figure 15 : Intensité des statines en termes de réduction de la concentration de LDL-C, en fonction de leur posologie. ACC/AHA 2018

A partir de ces niveaux d'intensité de traitement par statines, sont définis des recommandations pour les patients, ici seront détaillées uniquement celles pour les patients en prévention secondaire dont les patients présentant une AOMI :

1. Chez les patients ≤75 ans, atteints de maladie cardiovasculaire, un traitement par statines de haute intensité doit être instauré ou poursuivi dans le but d'obtenir une réduction de 50% ou plus des taux de LDL-C.
2. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire qui suivent un traitement par statine à dose maximale tolérée et qui sont jugés à très haut risque avec un taux de LDL-C ≥70mg/dl (≥1,8mmol/l), il est raisonnable d'ajouter un traitement par ézétimibe.
3. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire, jugés à très haut risque et pour lesquels sont envisagés un traitement par inhibiteur des PCSK9, le traitement hypolipémiant à dose maximale tolérée doit inclure un traitement par statines et/ou ézétimibe à dose maximale tolérée.
4. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire, jugés à très haut risque et qui sont sous traitement abaissant le LDL-C à dose maximale tolérée avec un LDL-C ≥70mg/dl (≥1,8mmol/l) ou un non-HDL-C ≥100mg/dl (≥2,6mmol/l), il est raisonnable d'ajouter un inhibiteur des PCSK9 à la suite d'une discussion médecin-patient sur le bénéfice net, la sécurité et le coût.

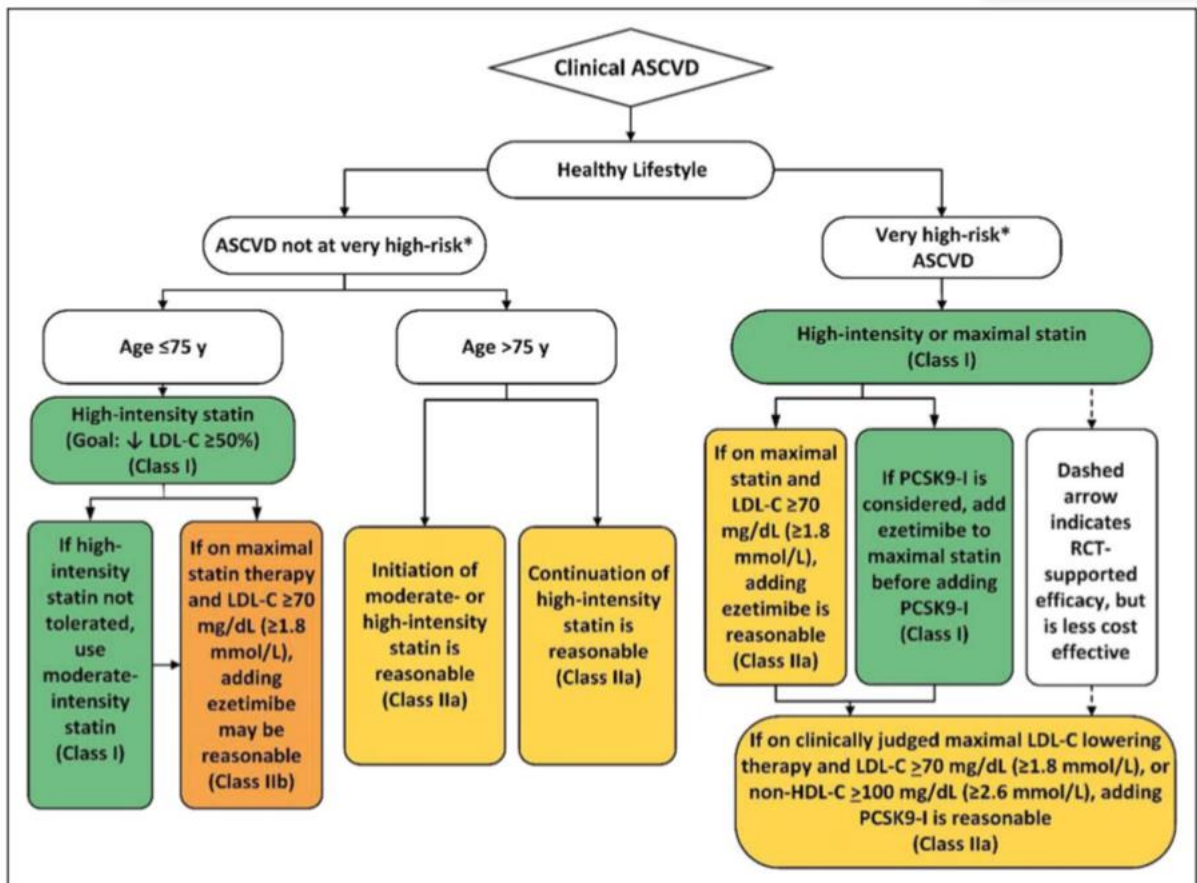


Figure 16 : Stratégies thérapeutiques pour les dyslipidémies en prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. ACC/AHA 2018

Clinical ASCVD : Maladie cardiovasculaire athéromateuse clinique qui comprend le SCA, les personnes ayant des antécédents d'IDM, de revascularisation coronarienne ou d'autre artères, d'AVC, d'AIT ou de MAP, y compris l'anévrisme aortique, tous d'origine athéromateuse.

Les patients à très haut risque de présenter un nouvel évènement cardiovasculaire athéromateux, sont les patients avec plusieurs antécédents d'évènements cardiovasculaire majeurs ou un évènement cardiovasculaire majeur et plusieurs critères à haut risque.

IV. Les règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques doivent tenir compte des habitudes alimentaires des patients. Elles peuvent parfois éviter la prescription d'un traitement médicamenteux pour les dyslipidémies modérées ou très sensibles aux mesures hygiéno-diététiques comme les hypertriglycéridémies, (baisse des TG de 20 à 50%). En revanche, l'efficacité des mesures diététiques sur le LDL-C est plus faible en général (baisse de 10 à 15%). Cependant elles seront toujours associées au traitement médicamenteux dont elles sont indissociables et complémentaires.

Elles ont deux objectifs :

1- Contribuer à l'amélioration du profil lipidique :

- en réduisant les excès d'acides gras saturés d'origine animale, (produits carnés, fromage, beurre, etc.) ou végétale (huile de palme, coprah, etc.) et les acides gras trans issus de l'hydrogénation partielle des matières grasses (viennoiseries, pâtisseries, biscuits).
- en privilégiant les acides gras insaturés d'origine animale (volaille...) et végétale source d'acides gras ω -9 (huile d'olive), ω -6 et ω -3 (huile de colza, soja, noix, etc.), margarines avec ω -9, -6 et -3.
- en augmentant la consommation des aliments source de fibres : fibres alimentaires (céréales complètes et pain complet, légumes secs, fruits et légumes, etc.) et principalement de fibres solubles (pectines, β -glucanes de l'avoine et de l'orge).

Par ailleurs, les aliments enrichis en phytostérols exercent un effet hypocholestérolémiant mais n'ont pas fait leurs preuves sur la réduction du risque cardiovasculaire. Les compléments alimentaires à base de levure rouge de riz (contenant de la monacoline K, appelée également lovastatine) exposent à des événements indésirables similaires à ceux des autres statines. Ces compléments ne sont pas une alternative aux médicaments utilisés pour le traitement de l'excès de cholestérol et ne doivent pas être employés en association à une statine ni en substitution d'une statine, car leur efficacité est faible.

2- Réduire le risque cardiovasculaire :

- en encourageant une alimentation de type méditerranéen riche en polyphénols, vitamines et caroténoïdes à « effet anti-oxydant » : fruits et légumes (5 fruits et légumes par jour), huiles végétales dont huile d'olive vierge et fruits à coques (30 g par jour).
- en diminuant la consommation de viande rouge associée à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment de son apport en acides gras saturés.
- en consommant du poisson deux fois par semaine dont une fois un poisson gras (saumon, sardine, maquereau, hareng, etc.).
- en réduisant les apports en sel, mais en évitant le régime désodé strict.
- en arrêtant le tabac.

La consommation d'alcool (vin, bière...) ne peut pas être encouragée et ne doit pas dépasser trois verres par jour chez l'homme et deux verres par jour chez la femme.

Il est tout aussi important de pratiquer une activité physique régulière, pour lutter contre la sédentarité. En prévention primaire (sauf contre-indication médicale), il est recommandé que tous les adultes pratiquent un exercice physique régulier pendant au moins 30 minutes (comme la marche rapide), pour cumuler au moins 150 minutes par semaine d'activité d'intensité modérée. Pour les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire l'activité physique est recommandée sous surveillance médicale spécifique. (15)

V. Les traitements médicamenteux

A. Les statines

a. Mécanisme d'action et indications

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG (hydroxyméthylglutaryl) CoA réductase, enzyme clef de la biosynthèse du cholestérol, essentiellement hépatique. L'inhibition de la synthèse hépatique du cholestérol entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL, augmentant ainsi la captation des LDL circulantes et réduisant les concentrations de LDL-C circulant.

Les statines sont efficaces pour faire baisser le LDL-C (baisse de 25 à 55% en fonction de la dose et de la molécule utilisée, les statines les plus puissantes étant la rosuvastatine et l'atorvastatine), avec un effet modéré sur les TG (baisse de 5 à 15%) et faible sur le HDL-C (baisse de 5%). Elles constituent donc le traitement médicamenteux de première intention des hypercholestérolémies.

b. Impact sur la morbi - mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP

Capacités fonctionnelles des patients atteints de MAP

L'étude de Pedersen. *et al.*, publiée en 1998 à partir de la cohorte 4S (*Simvastatin Survival Study*), de 4444 patients avec un antécédent d'IDM ou d'angine de poitrine ainsi qu'un cholestérol total entre 5,5 et 8mmol/l, est l'une des premières études randomisées qui observaient une diminution de l'apparition ou de l'aggravation des claudications intermittentes dans le groupe traité par simvastatine 20 ou 40 mg par rapport au groupe placebo ($p=0,008$) .(16)

McDermott *et al.*, ont ensuite publié une étude observationnelle prospective en 2003, de 641 patients dont 392 avaient un IPS $<0,90$ et 249 avaient un IPS entre 0,9 et 1,5. Les patients qui prenaient un traitement par statines avaient une meilleure performance au test de marche des 6 minutes (1276 contre 1218 pieds ; $p=0,045$), une vitesse de marche de 4m plus rapide (0,93 contre 0,89 m/s ; $p=0,006$), et un score de performance (vitesse de marche, équilibre debout, temps pour réaliser 5 levé de chaises) plus élevé (10,2 contre 9,4 ; $p<0,001$) que les participants qui ne prenaient pas de statines.(17)

L'étude randomisée de Mohler *et al.* (2003), étudiait 354 patients présentant une CI, divisé en 3 groupes : atorvastatine 80mg/j, atorvastatine 10mg/j et placebo. A 12 mois, le temps de marche maximal sur tapis roulant n'était pas modifié de manière significative dans les groupes traités par atorvastatine. Cependant, il était retrouvé une amélioration du temps de marche sans douleur dans le groupe 80 mg ($p=0,025$) par rapport au placebo. Le questionnaire d'activité physique (LOPAR) a démontré une amélioration de la capacité

ambulatoire pour les groupes de 10 et 80 mg ($p=0,011$), tandis que le questionnaire sur les troubles de la marche (*Walking Impairment Questionnaire*) et le questionnaire *Short Form-36*, n'ont pas montré de changement significatif.(18)

Aronow *et al.*, (2003) ont publié une étude randomisée, à nouveau à partir de la cohorte 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*), qui comparait la distance de marche sur tapis roulant (2 miles/heure, pente de 12,5%) jusqu'à l'apparition de symptômes de CI chez 69 patients atteints de MAP de plus de 60 ans, avec un LDL-C ≥ 125 mg/dl, en fonction de la prise ou non de simvastatine 40mg. Le groupe traité par simvastatine 40mg/j ($n=31$), avait significativement augmenté sa durée de marche sur tapis roulant de 54 secondes (augmentation de 24% ; $p<0,0001$) à 6 mois et de 95 secondes (une augmentation de 42% ; $p<0,0001$) à 1 an, contrairement au groupe placebo ($n=29$). (19)

Mondillo *et al.* (2003), ont étudié l'effet de la simvastatine sur les performances de marche chez 86 patients atteints de MAP, avec une claudication intermittente et un cholestérol total >22 mg/dl. A 6 mois, les 43 patients traités par 40mg de simvastatine, avaient une distance de marche sans douleur augmentée de 90 mètres (IC 95% : 64 - 116m, $p<0,005$) par rapport au groupe placebo. Les résultats sur la distance de marche totale (186 mètres de plus dans le groupe simvastatine IC 95% 101-151m ; $p<0,001$) et sur l'IPS au repos (0,09 plus haut dans le groupe simvastatine IC 95% 0,06-0,12 ; $p<0,01$) et après l'effort (0,19 plus haut dans le groupe simvastatine IC 95% 0,14-0,24 ; $p<0,005$) étaient aussi significativement meilleur dans le groupe simvastatine par rapport au groupe placebo.(20)

Une dernière étude de Giri *et al.* (2006), retrouvait que les patients avec un IPS $<0,9$, traités par statines avaient un déclin moins important de la diminution annuelle de la vitesse de marche sur 4m à l'allure habituelle (0,002 vs 0,024 m/s/an ; $p=0,013$), de la vitesse de marche sur 4m à rythme rapide (0,006 vs 0,042 m/s/an ; $p=0,006$), de la distance de marche de 6 min (34,5 vs 57,9 pieds/an ; $p=0,088$) et du score de performance récapitulatif (vitesse de marche, équilibre debout, temps pour réaliser 5 levées de chaise, score de 0 à 12, 12 étant la meilleure performance) (0,152 vs 0,376 ; $p=0,067$) comparé aux patients non traités par statine.(21)

En synthèse, ces études suggèrent que les statines améliorent les capacités fonctionnelles des patients atteints de MAP en augmentant leurs performances de marche (tableau récapitulatif : annexe 1).

Évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) :

Pour rappel les MACE regroupent les IDM, les AVC ou les décès d'origine cardiovasculaire.

L'une des premières importantes études s'intéressant aux MACE est l'étude *Medical Research Council and the British Heart Foundation (MRC/BHF) Heart Protection Study*, publiée par Collins *et al.*, en 2002. Cette étude randomisée observait la réduction du taux cholestérol avec un traitement par simvastatine chez 20 536 patients britanniques (âgés de 40 à 80 ans) atteints de maladie coronarienne ou d'autres maladies artérielles occlusives ou de diabète, dont 2701 avec une MAP. Ces patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg de simvastatine par jour ou un placebo, sur une période de 5 ans. Il a été observé une diminution

significative d'environ un quart du taux de premier IDM non fatal ou de décès coronarien ($p < 0,0001$), des AVC fatals ou non ($p < 0,0001$) et des revascularisations coronaires ou périphériques ($p < 0,0001$), dans le groupe traité par simvastatine corrélé à la diminution de 1mmol/l de LDL-C. Ces résultats étaient retrouvés de manière significative dans la sous-catégorie de patients atteints de MAP. (22)

Dans une population plus spécifique de patients atteints de MAP avec un LDL-cholestérol ≥ 125 mg/dl, suivi pendant 39 +/- 23 mois, de l'étude d'Aronow *et al.* (2002), était aussi observé une diminution significative de l'incidence de nouveaux événements coronariens (IDM fatal ou non ou mort subite d'origine coronarienne), 48% pour les patients sous statines et 73% pour les patients sans traitement hypolipémiants ($p < 0,0001$). (23)

Une deuxième analyse de l'*Heart Protection Study Collaborative Group* publiée par Bulbulia *et al.* (2007), a permis d'évaluer les effets des statines (40mg de simvastatine vs placebo) sur les événements cardiovasculaires majeurs, (IDM fatal ou non, AVC ou revascularisation) chez 6748 patients atteints de MAP, suivis pendant 5 ans. Dans le groupe simvastatine était observé une réduction significative de 22% des événements vasculaires majeurs (26,4% vs 32,7%; $p < 0,0001$), ce qui correspondait à une réduction de risque absolue de premier événement cardiovasculaire majeur de 63 événements pour 1000 patients avec une MAP. (24)

Dosluoglu *et al.* (2014), retrouvaient que l'incidence des MACE était significativement plus faible dans le groupe de patients prenant une statine (hazard ratio (HR) 0,71 IC 95% (0,60-0,85) ; $p < 0,001$) parmi 717 patients en ischémie chronique des membres inférieurs (ICM), suivi pendant $50,5 \pm 35,2$ mois après revascularisation. (25) Kumbhani *et al.* (2014), ont étudié 5861 patients souffrant de MAP symptomatique issus du registre REACH, pendant 4 ans. Les 62,2% de patients traités par statines à l'inclusion, présentaient un risque significativement plus faible de MACE (HR 0,83; IC 95% 0,73-0,96; $p = 0,01$). (26) De même les MACE étaient diminués à 1 an (HR 0,53; IC 95% 0,28-0,99 $p = 0,048$) chez les patients prenant une statine, dans l'étude de Westin *et al.* (2014), qui étudiait 380 patients, issue du registre PAD-UCD, avec une ICM diagnostiquée par angiographie ou ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire. (27)

En 2016, 3 autres études retrouvaient des MACE diminués chez les patients atteints de MAP et traités par statine :

- Kumakura *et al.*, sur une cohorte prospective de 1107 patients en CI de novo, (analyse multivariée HR 0,640 IC 95%; 0,538-0,762 $p = 0,001$). (28)
- Ramos *et al.* Sur une cohorte de 5480 patients avec un IPS $\leq 0,95$, en excluant les patients avec un antécédent de MAP symptomatique, de coronaropathie, d'AVC, d'IPS $< 0,4$ ou $> 1,4$, ou de procédure de revascularisation (HR 0,8 IC 95% 0,66-0,97). (29)
- Sigvant *et al.* Sur une cohorte de 18 742 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une revascularisation, suivi pendant 1 an (patients en CI : HR 0,70 ; IC 95% 0,61-0,81 ; $p < 0,001$ et patients en ICM : HR 0,76; IC 95% 0,71-0,81; $p < 0,001$). (30)

Raymond Foley *et al.* (2017), ont étudié une cohorte de 909 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une angiographie et/ou d'une intervention endovasculaire. 629 était traité par

statine dont seulement 124 avec une statine de haute intensité soit 68,9% traités par statines et seulement 13,6% traité en accord avec les recommandations de l'AHA/ACC (statine de forte intensité). Ils retrouvaient, après ajustement, que le traitement par statines de haute intensité (HI) été associé significativement à une réduction des MACE à 3 ans (HR ajustées 0,58 ; IC 95% 0,37-0,92 ; p=0,02) par rapport au groupe traité par statine d'intensité faible à modérée (LMI).(31)

Stavroulakis *et al.* (2017) ont aussi rapporté, une diminution des MACE (HR 0,41; IC 95% 0,23-0,69; p=0,001) chez les patients traités par statines parmi les 816 patients atteints d'ICM issu du registre CRITISH, suivi pendant 2 ans.(32)

Kumakura *et al.* (2018), retrouvaient également dans leurs cohorte prospective de 932 patients atteints de MAP, que le traitement par statines améliorait les MACE (HR 0,728 ; IC 95% 0,544-0,974 ; p=0,032) et les MACLE (événements majeurs cardiovasculaires et des membres indésirables) (HR 0,680 ; IC 95% 0,514-0,899 ; p=0,007), par rapport aux patients ne prenant pas de statines.(33)

Nastasi *et al.* (2018), ont publié une méta-analyse étudiant l'impact des médicaments recommandés chez les patients atteints de MAP sur l'incidence des AVC. 12 études incluant 67 915 patients présentant des symptômes de MAP ont été incluses. La prescription déclarée de statines variées entre 11% et 79% dans différentes études. La méta-régression a suggéré une association entre une incidence plus faible d'AVC et la prescription de statines (R²=0,85 ; p<0,01).(34)

Au total, ces dernières études suggèrent que les statines diminuent de manière significative les MACE chez les patients atteints de MAP, qu'ils soient claudicants ou en ICM (tableau récapitulatif : annexe 2.

Évènements indésirables majeurs au niveau des membres (MALE) :

Pour rappel les MALE rassemblent les ischémies aiguës de membre, les amputations majeures au-dessus du genou ou en dessous mais excluant l'avant-pied ou les orteils, les revascularisations périphériques en urgence pour une ischémie (thrombolyse ou intervention vasculaire).

Une des premières études évaluant le taux de premier événement vasculaire périphérique (revascularisation non coronarienne, prise en charge d'anévrisme, amputations majeures ou décès par MAP) chez les patients atteints de MAP est l'étude de l'*Heart Protection Study Collaborative Group* par Bulbulia *et al.* (2007). 6748 patients atteints de MAP ont été répartis dans deux groupes, un traité par 40mg de simvastatine ou un traité par un placebo, avec une moyenne de suivi de 5 ans. L'attribution à la simvastatine été associée à une réduction significative de 16% du taux de premier événement vasculaire périphérique (groupe simvastatine 479 [4,7%] vs groupe placebo 561 [5,5%] ; p=0,006).(24)

Deux études ne retrouvaient pas de différences significatives sur le MALE chez les patients atteints de MAP, traités ou non par statine :

L'étude de Tomoi *et al.* (2013) qui comparait 812 patients ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire pour des lésions isolées sous le genou dans un contexte d'ICM,

dans 11 centres cardiovasculaires au Japon, pendant $19,4 \pm 17,6$ mois. Parmi ces patients, 169 patients étaient traités par statines. Après ajustement, il n'y avait pas de différence significative en terme de MALE (revascularisation répétée et amputation majeure) entre les groupes.(35)

Dans la cohorte de 909 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une angiographie et/ou d'une intervention endovasculaire entre 2006 et 2013 en Californie de Raymond Foley *et al.* (2017), 629 patients étaient traités par statine dont 124 seulement avec une statine de haute intensité (Atorvastatine 40/80mg ou rosuvastatine 20/40mg). Après ajustement sur les caractéristiques de base, les comorbidités et les médicaments, le taux de MALE ne différait pas significativement entre les groupes.(31)

Cependant la majorité des autres études, ont retrouvé une diminution des MALE chez les patients atteints de MAP traités par statine, comme l'étude de Kumbhani *et al.* (2014), ou 5861 patients souffrant de MAP symptomatiques issus du registre REACH ont été étudiés. Parmi eux, 62,2% étaient traités par statines à l'inclusion et présentaient un risque significativement plus faible de MALE, (aggravation de la claudication, nouvel épisode d'ICM, nouvelle revascularisation ou amputation) à 4 ans (22,0 vs 26,2%; HR 0,82; IC 95% 0,72-0,92; $p=0,0013$), soit environ une diminution de 18%.(26)

Iida *et al.* (2015), dans une étude prospective multicentrique, ont aussi observé une diminution des MALE à 3 ans (HR: 0,28 ; IC 95%: 0,10-0,78 ; $p=0,02$), chez les 81 patients traités par statines, sur un total de 314 patients atteints d'ICM traité en endovasculaire issus du registre OLIVE.(36)

Kumakura *et al.* (2016), rapportaient dans une cohorte prospective monocentrique, de 1107 patients atteints de CI de novo, suivis en moyenne pendant $76,9 \pm 60,6$ mois, une diminution des MACLE (MACE ou toute revascularisation répétée d'un membre et amputation majeure) dans le groupe traité par statine soit 584 patients (analyse multivariée HR 0,003 IC 95%; 0,545-0,920 ; $p=0,010$). (28)

Plus récemment, Mehaffey *et al.* (2017), ont publié une étude qui comparait les taux de MALE à 30 jours d'un pontage ou d'une intervention endovasculaire dans une cohorte nationale de patients atteints d'ICM, entre 2011 et 2014. Un total de 13 294 pontages et intervention endovasculaire ont été identifiés, avec 8066 cas en ICM. L'appariement 1-1 a identifié 3848 patients soit 1924 par groupe. En régression logistique multivariée, le traitement par statine était protecteur contre les MALE (perte de la perméabilité post revascularisation, ré - intervention sur le segment revascularisé ou amputation majeure du membre revascularisé) (OR 0,8 ; IC 95% 0,62-0,99 ; $p=0,04$). (37)

O'Donnell *et al.* (2017), ont observé sur une cohorte rétrospective de 931 patients atteints d'ICM ayant subi 1019 procédures de revascularisation entre 2005 et 2014 au centre médical Beth Israel Deaconess Medical que 77% des patients étaient sortis d'hospitalisation sous statine, dont 35% avec une statine de forte intensité. Dans l'analyse multivariée, la prescription de n'importe quelle statine n'était pas associée à une différence significative dans le taux de MALE contrairement à la prescription d'une statine de forte intensité qui était associée à un taux inférieur de MALE (HR 0,71; IC 95% 0,51-0,97; $p=0,03$). (38)

Kumakura *et al.* (2018), rapportaient dans leurs cohorte prospective de 932 patients atteints de MAP, que le traitement par statines améliorait les MACLE (événements indésirables majeurs cardiovasculaires et des membres) (HR 0,680 IC 95% 0,514-0,899 ; p=0,007), par rapport aux patients ne prenant pas de statine.(33)

En synthèse ces études suggèrent que la fréquence de survenue de MALE est diminuée par les traitements par statines chez les patients atteints de MAP, et d'autant plus avec l'utilisation d'une statine de forte intensité (tableau récapitulatif : annexe 3).

Survie sans amputation (AFS) :

Pour rappel, l'AFS correspond au délai avant une amputation majeure du membre index ou un décès quelle qu'en soit la cause.

L'étude d'Abbruzzese *et al.* (2014), ne retrouvait pas de différence sur le sauvetage de membre à 2 ans post pontages infra-inguinaux primaires avec une veine saphène autogène entre les patients traités par statines ou non (92%+/-3% vs 90%+/-4% ; p=0,37). (39) Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de Tomoi *et al.* (2013, avec traitement endovasculaire pour des lésions isolées sous le genou dans un contexte d'ICM, suivis pendant 19,4±17,6 mois)(35) et celle de Dosluoglu *et al.* (2014, patients atteints d'ICM traités par revascularisation ouverte ou endovasculaire, suivis 5 ans)(25). La survie sans amputation n'était pas non plus augmentée dans les groupes traités par statines dans les études d'Iida *et al.* (2015, d'ICM traité en endovasculaire, suivi 3 ans)(36) et celle de Raymond Foley *et al.* (2017, MAP ayant bénéficié d'une angiographie et/ou d'une intervention endovasculaire, suivis 1,4 ans)(31). Le taux d'amputation n'était pas augmenté chez les patients traités par statine dans les études de Suckow *et al.* (2015, ICM qui ont subi un pontage infrainguinal, suivi 1 an)(40) et de Mehaffey *et al.* (2017, patients en ICM traité par pontage ou intervention endovasculaire, suivis 30j)(37).

D'autres études rapportent des résultats plus favorables en terme d'AFS, corrélés au traitement par statines chez les patients atteints de MAP :

- Henke *et al.* (2004), rapportaient une diminution du taux d'amputation (OR, 0,34; IC 95% 6,15-0,77), sur un suivi moyen de 17 mois, chez les 56% des 293 patients atteints de MAP qui ont bénéficié de 338 pontages infrainguinaux, traités par statines.(41)
- Une autre revue rétrospective, par Aiello FA *et al.* (2012), rapportait à 24 mois, chez les patients traités par statines (319), parmi 649 patients en ICM traités en endovasculaire, un taux de sauvetage de membre plus élevé (83% vs 62%; p=0,001).(42)
- Dosluoglu *et al.* (2012), ont comparé les caractéristiques de patients ayant subi des procédures endovasculaires et ouvertes infra-inguinale pour une ICM. Sur un suivi de 28.4+/-23.1 mois, les 26,3% de patients traités par statines avait une amélioration de l'AFS par rapport aux patients ne prenant pas de statines (HR 0,7 IC 95% 0,5-0,9; p=0,004).(43)
- Todoran *et al.* (2012) retrouvaient quant à eux, une diminution du nombre d'amputation sur un suivi médian d'1,5 an (HR 0,11 IC 95% 0,2-0,6 ; p=0,010), chez les 121 patients traités par statines parmi 136 patients ayant subi une angioplastie et / ou une pose de

stent pour des sténoses ou occlusions de l'artère fémorale superficielle dans un contexte de CI ou d'ICM.(44)

- Vogel *et al.* (2013), ont publié une étude rétrospective qui étudiait 22954 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une revascularisation des membres inférieurs entre 2007 et 2008. Parmi eux 11 619 bénéficiaient d'un traitement par statines en pré-opératoire, et avaient des taux d'amputation plus faibles à 30 jours (11,5% contre 14,4%; risque relatif (RR) 0,80; IC 95% 0,75-0,86 ; $p < 0,0001$), 90 jours (15,5% contre 19,3%; RR 0,80; IC 95% 0,76-0,85 ; $p < 0,0001$) et 1 an (20,9% contre 25,6%; RR 0,82; IC 95% 0,78-0,86 ; $p < 0,0001$). (45)
- Westin *et al.* (2014), décrivaient une diminution des amputations majeures et des décès (HR 0,53, IC 95% 0,35-0,98 $p = 0,04$) chez les patients traités par statines (246), issus d'une cohorte de 380 patients avec une ICM diagnostiquée par angiographie ou ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire, entre 2006 et 2012. (27)
- Klingelhofer *et al.* (2016), ont étudié les données post-opératoires de 244 pontages fémoro-poplitée prothétique, de manière rétrospective sur une période de 12 ans. 49% (120) des patients étaient traités par statines et avaient des taux de sauvetage de membre significativement meilleurs après 1 an mais pas après 3 ans (1 an: 95% vs 83% ; $p < 0,05$; 3 ans: 92% vs 80% ; $p > 0,05$). (46).
- Hsu *al.* (2017) rapportaient un risque plus faible d'amputation des membres inférieurs (HR 0,75; IC 95% 0,62 - 0,90) chez les patients traités par une statine appariés avec des patients qui n'en prenaient pas (1 pou 1) parmi une cohorte de 69 332 patients atteints de diabète sucré et de MAP. (47)
- Stavroulakis *et al.* (2017) ont réalisé une étude à partir du *CRITISH registry* qui comparait 445 patients traités par statines contre 371 sans, tous atteints d'ICM, suivis pendant 2 ans. Le groupe de patients traités par statines, avait un meilleur taux d'AFS (HR 0,45; IC 95% 0,34-0,63; $p < 0,001$). (32)
- Dans l'étude de Parmar *et al.* (2019), l'utilisation des statines été associée à une augmentation du sauvetage des membres (HR 0,3 IC 95% 0,1-0,7) à 30 jours (98,4% contre 96,4%), 1 an (95,9% contre 89,9%) et 5 ans (90,7% contre 79,3%) versus les patients non traités par statines, chez 488 patients atteints de MAP et revascularisé. (48)
- Peters *et al.* (2020) ont récemment évalué le traitement par statines chez des patients atteints de MAP et initialement naïfs de statines (pas d'utilisation pendant au moins 3 ans avant le séjour index). Au total, 10922 patients ont été appariés, 4224 (38,7%) patients étaient en ICM, dont 2 112 nouvel utilisateur de statines et 6 698 patients étaient claudicants, dont 3 3499 nouvel utilisateur de statines. L'initiation des statines été associée à un risque plus faible d'amputation majeure chez les patients atteints d'ICM (HR 0,73; IC 95% 0,58–0,93) pendant 5 ans de suivi. (49)

Pour finir cette revue, Arya *et al.* (2018), ont publié les résultats d'une cohorte de 115 647 patients atteints d'AOMI, dont 60 338 patients, (soit 38,8% traités par statines d'intensité faible à modérée) et 19301, (soit 12,4% traités par statines d'intensité élevée) au moment du diagnostic d'AOMI. Le taux d'amputation a diminué de manière significative dans tous les groupes de patients utilisant des statines par rapport au groupe traité uniquement par antiplaquettaires. De plus les statines de haute intensité avaient un bénéfice significatif plus élevé sur la réduction du taux d'amputation (HR 0,67 ; IC 95% 0,61-0,74) par rapport au groupe traité uniquement par antiplaquettaires, que le groupe traité par statines d'intensité faible à modérée (HR 0,81 ; IC 95% ; 0,75-0,86). (50)

En synthèse de ce groupe d'études, il y aurait donc une tendance à l'amélioration de la survie sans amputation chez les patients traités par statines, mais avec des résultats plus discordants que pour le taux de mortalité, les MACE ou les MALE (tableau récapitulatif : annexe 4).

Perméabilité et complications post-opératoire :

Pour rappel, la perméabilité primaire correspond au délai entre la création et la première intervention pour maintenir ou rétablir la perméabilité. La perméabilité primaire assistée correspond au délai depuis la création en incluant les reprises (chirurgicale / endovasculaire) pour maintenir un accès fonctionnel perméable et la perméabilité secondaire correspond au délai depuis la création en incluant les reprises (chirurgicale / endovasculaire) pour rétablir la fonctionnalité d'un abord thrombosé.

Dans l'étude rétrospective d'Abbruzzese *et al.* (2004), 172 patients ont bénéficié de 189 pontages infra-inguinaux primaires avec une veine saphène autogène entre 1999 et 2001. A 2 ans du pontage, il n'y avait pas de différence sur la survie, sur le sauvetage de membre, ni sur la perméabilité primaire du greffon. Il était cependant rapporté une meilleure perméabilité primaire assistée (94% +/- 2% vs 83% +/- 5%; $p < 0,02$) et secondaire du greffon (97% +/- 2% vs 87% +/- 4%; $p < 0,02$) dans le groupe de patients traités par statines.(39)

Henke *et al.* (2004), ont observé une augmentation de la perméabilité du greffon (OR 3,7; IC 95% 2,1-6,4 ; $p < 0,001$) sur un suivi moyen de 17 mois, chez les 56% des 293 patients atteints de MAP qui ont bénéficié de 338 pontages infra-inguinaux, traités par statines.(41)

Dans l'étude de Katsimaglis *et al.* (2005), les complications périopératoires (décès, IDM, ischémie, insuffisance cardiaque congestive, tachyarythmies ventriculaires survenant pendant l'hospitalisation initiale) étaient significativement moins nombreuses chez les patients recevant des statines (9,9%) que chez les patients n'en recevant pas (16,5% ; $p < 0,001$), parmi 1163 hospitalisations de patients ayant bénéficié d'une endartériectomie carotidienne, d'une chirurgie aortique ou d'une revascularisation des membres inférieurs sur une période de deux ans. L'effet protecteur était similaire dans différents sous-groupes de patients dont le groupe ayant bénéficié d'une revascularisation des membres inférieurs.(51)

L'étude de Parker Ward *et al.* (2005), étudiaient 446 patients atteints de MAP traités par pontage infra-inguinal entre 1995 et 2001. A 30 jours post-opératoire, le traitement par statines était significativement associé à moins de complications cardiovasculaires (6,9% vs 20,1% ; $p = 0,008$) et à une durée d'hospitalisation plus courte (6,4 vs 9,7 jours ; $p = 0,007$). (52)

A partir de la cohorte PPREVENT III, qui incluait 1404 patients atteints d'ICM ayant bénéficié d'un pontage veineux autogène, Schanzer *et al.* (2008), ne retrouvaient pas de différence significative sur la perméabilité primaire, secondaire et le nombre de ré-hospitalisation entre les patients traités par statines ou non.(53)

Dans l'étude rétrospective de Randon *et al.* (2010), la prise de statines était prédictive pour l'amélioration de la perméabilité globale (HR 0,09; IC 95% 0,011 - 0,729; $p = 0,024$), chez

les patients ayant bénéficié d'un pontage avec allogreffes de veines saphènes cryoconservées pour une ICM.(54)

Scali *et al.* (2011) rapportaient que l'absence de prise de statines était associée à l'échec du greffon (HR 0,51 ; IC 95% 0,25 - 0,96 ; $p=0,038$), chez 116 patients en ICM ayant subi un pontage crural avec un greffon veineux.(55)

Aiello *et al.* (2012), dans leur étude rétrospective, de 649 patients traités par technique endovasculaire pour une ICM, retrouvaient, à 2 ans, que le groupe traité par statines présentait des taux plus élevés de perméabilité primaire (43% vs 33%; $p=0,007$) et de perméabilité secondaire (66% vs 51%; $p=0,001$). (42)

L'étude multicentrique prospective de Iida *et al.* (2012), étudiait 63 patients en ICM hospitalisés pour des lésions infra-poplitées isolées ayant subi une angioplastie seule sur 68 membres. Le taux de resténose à 3 mois était de 73% et était plus faible dans le groupe traité par statines (aOR 0,168 ; IC 95% 0,048 - 0,590; $p=0,005$). (56)

Siracuse *et al.* (2012), ont observé que l'utilisation de statines en postopératoire était prédictive de protection contre la resténose (HR 0,58; IC 95% 0,35-0,97) et de l'absence de nouveaux symptômes (HR 0,6; IC 95% 0,36-0,93) sur 113 pontages et 105 angioplasties +/- stent de lésions fémoro-poplitées sans intervention préalable chez des patients en CI. (57)

Il n'y avait pas différence significative sur le taux de resténose des artères tibiales, entre les patients traités par statines ou non ($p=0,26$), dans l'étude de Sagib *et al.* (2013), ou une resténose est survenue dans 96 membres (41%) à une moyenne de 4 mois, sur un total de 235 membres chez 210 patients en ICM traités en endovasculaire sur une artère tibiale(58). De même il n'y avait pas de différence significative sur la perméabilité primaire et secondaire à 5 ans dans l'étude de Dosluoglu *et al.* (2014), sur 717 patients en ICM traités chirurgicalement ou en endovasculaire.(25)

Siracuse *et al.* (2014), ont évalué les interventions endovasculaires de l'artère poplitée sous-articulaire chez 221 patients. Dans cette étude l'utilisation de statines protégeait contre la resténose primaire (HR 0,39; IC 95% 0,23-0,67; $p<0,001$). (59)

Suckow *et al.* (2015), ne retrouvait pas de meilleurs résultats sur le taux à un an d'occlusion du greffon (20% vs 18% ; $p=0,58$) entre les patients traités ou non par statines, dans leurs étude observationnelle, étudiant 862 patients en ICM, appariés en deux groupes en fonction de la prise de statines ou non, traités par pontage infra-inguinal. (40)

L'étude de Kim *et al.* (2016), a recherché le taux de resténose après mise en place d'un stent au nitinol dans les occlusions fémoro-poplitées de novo chez 135 patients atteints de MAP. Ils ont retrouvé une diminution significative sur l'incidence des resténoses secondaire à 1 an (28,6% vs 45,5% ; $p=0,05$) et à 2 ans (38,5% vs 56,8% ; $p=0,04$) chez les patients traités par statines. Des plus le taux de perméabilité primaire à 1 an étaient meilleur dans le groupe statines (72,5% vs 50,5% ; $p=0,01$). (60)

Pour finir, Grijs *et al.* (2018), ont étudié la pose de 308 stents primaires au nitinol des artères fémorales et poplitées chez 250 patients atteints de CI ou d'ICM. Les taux de

perméabilité primaire pour toutes les lésions stentées étaient de 75%, 54% et 35% à 12, 24 et 36 mois. Les taux de perméabilité primaire à 12, 24 et 36 mois, respectivement, étaient de 80%, 55% et 40% pour les patients traités par statines et de 68%, 49% et 28% pour ceux ne prenant pas de statines ($p=0,178$ en analyse Kaplan-Meier). Le traitement par statines n'a donc pas démontré une association significative d'une meilleure perméabilité primaire chez les patients traités par statines dans cette étude. (61)

En synthèse, les statines semblent améliorer la perméabilité primaire et secondaire des patients traités chirurgicalement ou en endovasculaire dans un contexte de MAP, mais les résultats sont variables en fonction du type de lésion et de la durée du suivi (tableau récapitulatif : annexe 5).

Mortalité toutes causes confondues :

La très grande majorité des études déjà citées démontrent que l'utilisation d'une statine chez les patients atteints de MAP, diminue la mortalité globale au cours du suivi de ces patients (tableau récapitulatif : annexe 6).

En 2004, Schillinger *et al.* rapportaient déjà dans leur étude prospective de 515 patients atteints de MAP, une amélioration de la survie chez les patients traités par statines (HR 0,52 ; $p=0,022$). (62)

En 2006, Feringa *et al.* ont suivi une cohorte de 2420 patients atteints de MAP sur 8 ans en moyenne et ont observé que la prise de statines était significativement associée à une réduction du risque de mortalité à long terme (HR 0,46 ; IC 95% 0,36-0,58 ; $p<0,001$). (63) . En 2007, la même équipe s'est plus spécifiquement intéressée aux patients atteints de MAP et de diabète et retrouvent à nouveau que les statines étaient significativement associées à une mortalité toutes causes confondues plus faible (aHR 0,39 ; IC 95% 0,26-0,61). (64)

Dans l'étude prospective de Pasqualini *et al.* (2007), les traitements par statines étaient indépendamment associés à une mortalité toutes causes confondues plus faible (aHR 0,46 ; IC 95% (0,21-0,96); $p=0,038$), parmi 357 patients caucasiens atteints d'AOMI symptomatique. (65)

Isma *et al.* (2008), ont aussi montré que la survie à trois ans était plus élevée chez les patients sous traitement hypolipémiant ((46/61 [75%] vs 104/198 [52%]; $p=0,012$) parmi 259 patients atteints d'ischémie critique. (66)

En 2010, Van Gestel *et al.*, ont publié une étude sur la relation entre l'utilisation des statines et la mortalité chez des patients atteints de MAP, hospitalisés en chirurgie vasculaire, avec et sans BPCO. L'utilisation de statines était indépendamment associée à une amélioration de la survie à court (30 jours) et à long terme chez les patients atteints de BPCO (OR 0,48 ; IC 95% 0,23-1,00 $p=0,016$; HR 0,6 ; IC 95% 0,52-0,86 ; $p<0,001$, respectivement). Chez les patients sans BPCO, les statines étaient également associées à une amélioration de la survie à court et à long terme (OR 0,42 ; IC 95% 0,20-0,87 ; $p=0,006$, HR 0,76 ; IC 95% 0,60-0,95 ; $p<0,001$, respectivement). (67)

Vidula *et al.*, ont publié une étude observationnelle prospective, en 2010, issue des cohortes WALCS et WALCS II, suivant 579 patients atteints de MAP. L'utilisation de statines était associée à une mortalité toutes causes confondues plus faible (HR 0,51 ; IC 95% 0,30-0,86 ; p=0,012) par rapport aux patients ne prenant pas de statines.(68)

Spiliopoulos *et al.* (2015), ont étudié les résultats cliniques à long terme de la mise en place d'un stent actif infra-poplitée chez des patients diabétiques atteints d'ischémie critique des membres et l'analyse multivariée de Cox a démontré que l'utilisation de statines était associée à une meilleure survie (HR 0,55; IC 95% 0,31-0,98 ; p=0,04).(69)

Enfin Tern *et al.*, retrouvaient, en 2018, dans leur étude rétrospective de 678 patients atteints de MAP, que le traitement par statines diminuait la mortalité (OR 0,56 ; IC 95% 0,37-0,85; p<0,01) durant le suivi.(70)

Méta-analyses :

Des méta-analyses reprennent les résultats détaillés ci-dessus, dont celle d'Antoniou *et al.*, publiée en 2014, où douze études de cohorte observationnelle et deux essais randomisés ont permis d'étudier 19 368 patients atteints d'AOMI. Le traitement par statines était associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (OR 0,60 ; IC 95% 0,46-0,78) ainsi qu'une diminution de l'incidence des AVC (OR 0,77 ; IC 95% 0,67-0,89). Une tendance à la diminution de la mortalité cardiovasculaire (OR 0,62 ; IC 95% 0,35-1,11), des infarctus du myocarde (OR 0,62 ; IC 95% 0,38–1,01) et des MACE (OR 0,91 ; IC 95% 0,81-1,03), avait aussi été identifiée. (71)

Plus récemment, Kokkinidis *et al.*, ont publié une revue systématique ainsi qu'une méta-analyse concernant l'efficacité du traitement par statines chez les patients atteints d'ICM. 19 études incluant 26 985 patients atteints de ICM ont été incluses dans la revue systématique et 14 études ont été incluses dans la synthèse quantitative. Parmi les patients ayant des données connues sur le statut des statines, 12 292 (49,6%) étaient sous statines contre 12 513 (50,4%) sans statines. Les patients traités avec des statines étaient 25% moins susceptibles de subir une amputation (analyse de 7 études, HR 0,75 ; IC 95% 0,59–0,95 ; I² = 79%) et 38% moins susceptibles d'avoir un événement mortel (analyse de 8 études, HR 0,62 ; IC 95% 0,52–0,75 ; I² = 41,2%) comparativement à ceux du groupe non traité par statines. Le traitement par statines était également associé à une augmentation des taux de perméabilité globale (analyse de 7 études, HR 0,80 ; IC 95% : 0,66-0,96 ; I² = 40,9), à une augmentation de la survie sans amputation (analyse de 4 études, HR 0,71 ; IC 95% 0,51–1,00 ; I² = 73,7%) et à une incidence plus faible de MACE (analyse de 4 études, HR 0,50 ; IC 95% 0,39-0,66 ; I² = 0). Il y avait une hétérogénéité substantielle dans l'analyse pour l'amputation et la survie sans amputation (I²>70%), limitant la confiance dans la conclusion selon laquelle les statistiques étaient associées à des taux plus faibles de ces paramètres.(72)

Pastori *et al.*, ont publié une méta-analyse qui examinait l'association de l'utilisation des statines avec les MALE chez les patients atteints de MAP. 51 études portant sur 138 060 patients atteints de MAP, dont 48 459 (35,1%) étaient traités avec des statines, ont été incluses. L'analyse comprenait 2 essais contrôlés randomisés, 20 études prospectives et 29 études rétrospectives. Les statines ont réduit l'incidence des MALE de 30% (HR 0,702; IC 95% 0,605–0,815) sur 32 études ; des amputations de 35% (HR : 0,654; IC 95% 0,522–0,819) sur

12 études ; de la mortalité toute cause confondue de 39% (HR groupé: 0,608, IC 95% 0,543–0,680) sur 31 études, des décès cardiovasculaires de 41% (HR: 0,594; IC 95% 0,455–0,777), sur 9 études ; et des AVC ischémique de 28% (HR combiné: 0,718; IC 95% 0,620-0,831), sur 7 études.(73)

B. Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol

a. Mécanisme d'action et indications

L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire au niveau de son transporteur entérocytaire (NPC1L1 [Niemann-Pick C1-like 1]). Il diminue le LDL-C de 20% en moyenne. C'est un traitement hypocholestérolémiant de seconde intention, en cas d'intolérance aux statines ou en association aux statines lorsque l'objectif de réduction du LDL-C n'est pas atteint en monothérapie.

b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP

En 2015, Cannon *et al.* ont réalisé une étude randomisée en double aveugle, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial), avec des patients hospitalisés pour un syndrome coronarien présentant une dyslipidémie. Entre 2005 et 2010, 9077 patients ont été inclus dans le groupe simvastatine 40mg + placebo et 9067 dans le groupe simvastatine 40mg + ézétimibe 10mg. Ils ont observé, une diminution significative du taux moyen de LDL-C pondéré dans le temps dans le groupe simvastatine - ézétimibe, 53,7mg/dl (1,4mmol par litre) contre 69,5mg/dl (1,8mmol par litre) dans le groupe simvastatine - monothérapie ($p < 0,001$). A 7 ans, le critère d'évaluation principal (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, angor instable nécessitant une réhospitalisation, revascularisation coronarienne (≥ 30 jours après la randomisation) ou AVC non fatal) était de 32,7% dans le groupe simvastatine-ézétimibe, contre 34,7% dans le groupe simvastatine-monothérapie (HR : 0,936; IC 95% 0,89-0,99 ; $p = 0,016$). (74)

Brunner *et al.* ont publié les résultats d'une étude, nommée ELMIT, en 2013. Cent deux patients étaient randomisés dans le groupe monothérapie de 40mg/jour de simvastatine et 51 le groupe trithérapie avec 40mg/j de simvastatine, 1500mg/j de niacine à libération prolongé et 10mg/j d'ézétimibe. Après 24 mois de suivi, le volume des parois, la lumière du vaisseau et le volume total de l'artère fémorale superficielle, étudié à l'IRM, ont augmenté de manière non significative dans les deux groupes. (75)

En 2011, West *et al.*, ont publié les résultats d'une étude randomisée de patients atteints de MAP. Les patients naïfs de statines, ont été randomisés soit dans le groupe simvastatine 40mg + ézétimibe 10 mg S + E et soit dans le groupe simvastatine 40mg seule S. Les patients du groupe E étaient déjà traités par simvastatine avec un LDL-C > 80 mg/dl et ont eu de l'ézétimibe en ouvert à 10 mg. Initialement, ils ont analysé les changements de volumes des plaques d'athéromes au niveau de l'artère fémorale superficielle proximale, par IRM, chez 67 patients atteints de MAP, dont 18 dans le groupe SE, 16 dans le groupe S et 33 dans le groupe E. Après un an de suivi, le taux de LDL-C était plus faible dans le groupe SE (67 ± 7 mg/dl) que dans le groupe S (91 ± 8 mg/dl ; $p < 0,05$), mais la différence n'était plus significative après deux ans de suivi (68 ± 10 mg/dl vs 83 ± 11 mg/dl ; $p = \text{NS}$, respectivement). Le volume de la plaque n'a pas changé après deux ans de suivi dans les groupes SE ($11,5 \pm$

1,4–10,5 ± 1,3 cm³ ; p=NS) et S (11,0 ± 1,5–10,5 ± 1,4 cm³ ; p=NS). Dans le groupe E, la plaque a progressé de la ligne de base après deux ans de suivi (10,0 ± 0,8–10,8 ± 0,9 ; p<0,01) malgré une diminution de 22% du LDL-C. Ainsi, l'effet de l'ézétimibe sur l'athérosclérose périphérique pourrait dépendre du moment de la prescription avec le traitement par statines.(76)

West *et al.* ont ensuite voulu démontrer que la réduction des LDL-C améliorerait la perfusion musculaire du mollet, le métabolisme énergétique et les performances de marche dans la MAP. 68 patients atteints de MAP, ont été inclus et suivis pendant 2 ans. Ils étaient randomisés dans le groupe S (n=20) ou SE (n=18) s'ils étaient naïfs de statines. Le groupe E comprenait les patients déjà traités par simvastatine, en ouvert. Le temps de récupération de la phosphocréatine a été mesuré par spectroscopie immédiatement après que des symptômes musculaires au niveau du mollet limitent l'exercice. La perfusion des mollets était mesurée en utilisant un angio-IRM au gadolinium. Une marche de 6 minutes et un test standardisé sur tapis roulant ont été effectués. La diminution du LDL-C à deux ans était plus importante dans le groupe SE (116 +/- 42mg/dl à 56 +/- 21mg/dl) que dans le groupe S (129 +/- 40mg/dl à 90 +/- 30mg/dl ; p≤0,01). Les LDL ont également diminué dans le groupe E (102 +/- 28mg/dl à 79 +/- 27mg/dl ; p≤0,01). Cependant il n'y avait pas de différence dans les paramètres de perfusion, de métabolisme ou d'exercice entre les groupes et au fil du temps. Il est important de noter que la puissance de l'étude n'était pas adaptée pour détecter les différences de perfusion ou de métabolisme entre les groupes dans cette seconde analyse.(77)

En synthèse de ce groupe d'études, l'association de l'ézétimibe avec une statine, pourrait augmenter la diminution du taux de LDL-C et diminuer la fréquence de survenue d'évènements cardiovasculaire.

C. Les fibrates

a. Mécanisme d'action et indications

Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α), qui régulent l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. Les fibrates ont un effet principalement hypotriglycéridémiant (diminution de 30 à 50%) en augmentant la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides (par stimulation de la LPL et diminution de l'ApoC-III notamment) et en diminuant la synthèse hépatique des VLDL, ce qui s'accompagne également d'une diminution plus modeste du LDL-C (10 à 25%). Ils augmentent le HDL-C (10 à 15%) en diminuant l'activité de la *cholesteryl ester transfer protein*. Les fibrates sont le traitement de première intention des hypertriglycéridémies isolées sévères. Ils peuvent être associés aux statines dans les dyslipidémies mixtes chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé sous surveillance de la tolérance hépatique et musculaire.

b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP

Raiamani *et al.* ont publié en 2009, une étude randomisée de 9795 patients entre 50 et 75 ans souffrant de diabète de type 2, qui ont reçu 200mg de fénofibrate par jour ou un placebo. L'objectif était d'évaluer le nombre d'amputations majeures dans cette population. Après 5 ans de suivi, le groupe traité par fénofibrate n'avait pas de différence significative en termes d'amputations majeures par rapport au groupe placebo. Il y avait cependant, dans le

groupe fénofibrate, moins de première amputation (avec ou sans antécédent d'AOMI) et moins d'amputations mineures sans maladie des gros vaisseaux connues (sans antécédent d'angioplastie ou de pontage ou d'embolie) dus à un problème microcirculatoire. Ces derniers résultats pourraient ne pas être dus à l'action des fibrates sur les lipides mais plus à leur action sur la réactivité vasculaire endothéliale avec une diminution des marqueurs pro inflammatoires ainsi qu'une diminution du stress oxydatif avec un effet neuro-protecteur qui pourrait jouer sur la neuropathie. (78)

Une première étude publiée en 2002 par Measde *et al.*, comparait, dans un essai randomisé, des patients souffrant d'AOMI traité par 400mg de bézafibrate par jour ou par placebo. A la fin du suivi, le bézafibrate n'avait pas d'effet significatif sur l'incidence des maladies coronariennes combinées aux AVC dans cette population.(79)

Il existe peu d'études sur l'impact de la prescription des fibrates chez les patients atteints de MAP, et aucune ne démontre l'efficacité des fibrates sur la survenue des évènements cardiovasculaire.

D. Les résines chélatrices des acides biliaires

a. Mécanisme d'action et indications

La colestyramine est une résine échangeuse d'ions qui « séquestre » les acides biliaires dans le tube digestif sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale. C'est un traitement hypocholestérolémiant de seconde intention (baisse du LDL-C de 10 à 30% en fonction de la dose), utilisée en cas d'intolérance aux autres hypocholestérolémiants, ou en association aux statines ou à l'ézétimibe lorsque l'objectif de réduction du LDL-C n'est pas atteint en monothérapie. La colestyramine peut avoir un effet hypertriglycéridémiant.

b. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients atteints de MAP

Aucune étude n'a été retrouvée, étudiant l'effet des résines chélatrices des acides biliaires chez les patients atteints de MAP.

E. Les omégas-3

a. Mécanisme d'action

Les omégas-3 sont des acides gras à longue chaîne de carbone qui dérivent des huiles de poissons. À fortes doses (2 à 3 g /j), ils réduisent les triglycérides en diminuant la synthèse hépatique des VLDL. Ils sont utilisés en seconde intention pour le traitement des hypertriglycéridémies (baisse des TG de 30%, mais action très variable selon les patients) et peuvent être associés aux statines en cas de dyslipidémie mixte ou aux fibrates en cas d'hypertriglycéridémie sévère. Ces traitements ne sont plus remboursés par la CPAM.

b. Impact sur la morbi-mortalité cardio- -vasculaire des patients atteints de MAP

Une étude randomisée réalisée en 2019 par Ramirez *et al.*, à partir de l'essai OMEGA-PAD II, comparait 24 patients avec une CI, en deux groupes : 4,4g d'omégas-3 par jour ou un

placebo. Dans le groupe traité, l'index absolu d'oméga-3 augmentait de manière significative. Il n'y avait pas de différence significative sur le questionnaire d'évaluation de la marche et au test de marche des 6 min.(80)

Une revue de la Cochrane, réalisée en 2013 par Campbell *et al.*, qui comprenait neuf études, représentant 425 participants, de six pays différents, examinait les effets de la supplémentation en acides gras oméga-3 chez les patients présentant une claudication intermittente. Sur la base de ces études, la supplémentation en acides gras oméga-3 n'avait pas amélioré les IPS ou la distance de marche des patients. Il semblerait également n'y avoir aucun effet sur les taux de lipides (cholestérol total, LDL-C, VLDL-C, HDL-C, triglycérides), la pression artérielle, la mortalité ou les événements vasculaires. De plus, la supplémentation en acides gras oméga-3 était associée à des effets secondaires gastro-intestinaux tels que nausées, diarrhée et flatulences.(81)

En 2010, Ishikawa *et al.*, ont publié les résultats d'une sous-analyse de l'essai JELIS qui examinait si l'acide eicosapentaénoïque (EPA) diminuait la survenue de la coronaropathie chez les patients atteints de MAP. Sur 18645 patients de l'étude prospective randomisée JELIS, 223 avaient une MAP, 106 patients dans le groupe témoin traité par statines seule et 117 dans le groupe traité par EPA et statines. Le groupe EPA avait un risque du critère principal composite (mort subite cardiaque, IDM mortel et non mortel, angor instable, angioplastie / stenting ou pontage coronarien) significativement plus faible que le groupe témoin (HR 0,44 ; IC 95% 0,19-0,97 ; p=0,041). Cependant cette étude avait plusieurs limites : petit nombre de patients atteints de MAP, les médecins traitants ont diagnostiqué les MAP sur la base de critères diagnostiques, mais les manifestations cliniques, la gravité et l'IPS n'ont pas été rapportés. De plus tous les patients de l'étude JELIS ont reçu des statines et cela peut avoir affecté les résultats de la présente étude.(82)

Sur la base de ces études, une supplémentation en acides gras oméga-3 ne devrait pas être recommandée pour une utilisation de routine dans la claudication intermittente à moins que d'autres preuves émergent en leur faveur.

VI. Les anticorps monoclonaux inhibiteurs des PCSK9

A. Mécanisme d'action

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont une nouvelle classe d'hypolipémiants : en inhibant les PCSK9, le recyclage des récepteurs des LDL est augmenté, améliorant la captation des LDL circulantes et réduisant ainsi le LDL-C. Deux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont utilisés. Il s'agit d'immunoglobulines monoclonales humaines de type IgG1 pour l'alirocumab, et de type IgG2 pour l'évolocumab. Ils sont administrés en injections sous-cutanées toutes les 2 semaines ou mensuellement.

Très récemment, l'étude de Kheirkhah et al, publiée en 2021, suggère, une association de concentrations plus élevées de PCSK9 chez les patients atteints d'AOMI. Les concentrations sériques de PCSK9, de lipoprotéine A ont été mesurées chez les hommes de l'étude CAVASIC, une étude cas-témoins de 248 patients présentant une claudication intermittente avec 251 témoins. Dans cette étude les patients atteints d'AOMI avaient des concentrations de PCSK9 significativement plus élevées que les témoins (250 ± 77 vs 222 ± 68 ng/ml ; $p < 0,001$). L'association s'est atténuée, mais était toujours significative lors de

l'ajustement supplémentaire en fonction de l'âge, des lipoprotéines A corrigées sur le LDL-C, des HDL, de la CRP, du traitement par statines, de l'hypertension, du diabète et du tabagisme (OR 1,49 ; IC 95% 1,03–2,18 ; p=0,035).(83)

B. Impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de MAP

a. L'étude ODYSSEY Outcomes

L'étude ODYSSEY, réalisée par Schwartz *et al.*, en 2018, est l'une des deux premières études publiées sur l'effet des anti-PCSK9 chez les patients à très haut risque cardiovasculaire. Cette étude voulait déterminer si l'alirocumab, diminuait les événements cardiovasculaires après un syndrome coronarien aigu chez des patients recevant un traitement par statines de forte intensité.

Cet essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a inclus 18924 patients qui avaient un antécédent de syndrome coronarien aigu (IDM ou angor instable) 1 à 12 mois plus tôt, qui avaient un taux de LDL-C \geq 70mg/dl (1,8mmol/l), un taux de non HDL-C \geq 100mg/dl (2,6mmol/l), ou un taux d'apolipoprotéine B \geq 80mg/dl, et qui recevaient un traitement par statines à forte intensité ou à la dose maximale tolérée. Les patients dans le groupe alirocumab recevaient 75mg sous-cutanée / 2 semaines (9462 patients). La dose d'alirocumab a été ajustée en aveugle pour cibler un taux de cholestérol LDL de 25 à 50mg/dl (0,6 à 1,3 mmol/l). Le critère d'évaluation principal était composite (décès par maladie coronarienne, IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non ou angor instable nécessitant une hospitalisation). La durée médiane du suivi était de 2,8 ans. Le critère d'évaluation principal est survenu chez 903 patients (9,5%) dans le groupe alirocumab et chez 1052 patients (11,1%) dans le groupe placebo (HR 0,85 ; IC 95% 0,78-0,93 ; p<0,001). L'allocation à l'alirocumab a réduit le LDL-C moyen, de base de 91 +/- 31mg/dl (2,38 +/- 0,80mmol/l) à 40mg/dl (1,0mmol/l) à 4 mois, 48mg/dl (1,24mmol/l) à 12 mois et 66 mg/dl (1,7mmol/l) à 4 ans. La diminution était moindre dans le groupe placebo : 93mg/dl (2,4mmol/l), 96 mg/dl (2,5mmol/l) et 103 mg/dl (2,7mmol/l), à 4 mois, 12 mois et 4 ans.

Un total de 334 patients (3,5%) dans le groupe alirocumab et 392 patients (4,1%) dans le groupe placebo sont décédés (HR 0,85 ; IC 95% 0,73-0,98). Le bénéfice absolu de l'alirocumab par rapport au critère d'évaluation principal composite était plus important chez les patients qui avaient un taux de cholestérol LDL de base \geq 100 mg/dl que parmi les patients qui avaient un taux de base inférieur. L'incidence des événements indésirables a été similaire dans les deux groupes, à l'exception des réactions locales au site d'injection (3,8% dans le groupe alirocumab vs 2,1% dans le groupe placebo). Pour éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire primaire, il faut traiter 49 patients (IC 95% 28-164) pendant 4 ans.(84)

End Point	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>				
Primary end point: composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization	903 (9.5)	1052 (11.1)	0.85 (0.78–0.93)	<0.001
Major secondary end points, in order of hierarchical testing				
Any coronary heart disease event*	1199 (12.7)	1349 (14.3)	0.88 (0.81–0.95)	0.001
Major coronary heart disease event†	793 (8.4)	899 (9.5)	0.88 (0.80–0.96)	0.006
Any cardiovascular event‡	1301 (13.7)	1474 (15.6)	0.87 (0.81–0.94)	<0.001
Composite of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke§	973 (10.3)	1126 (11.9)	0.86 (0.79–0.93)	<0.001
Death from coronary heart disease	205 (2.2)	222 (2.3)	0.92 (0.76–1.11)	0.38¶
Death from cardiovascular causes	240 (2.5)	271 (2.9)	0.88 (0.74–1.05)	
Death from any cause	334 (3.5)	392 (4.1)	0.85 (0.73–0.98)	
Other end points				
Nonfatal myocardial infarction	626 (6.6)	722 (7.6)	0.86 (0.77–0.96)	
Fatal or nonfatal ischemic stroke	111 (1.2)	152 (1.6)	0.73 (0.57–0.93)	
Unstable angina requiring hospitalization	37 (0.4)	60 (0.6)	0.61 (0.41–0.92)	
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	731 (7.7)	828 (8.8)	0.88 (0.79–0.97)	
Hospitalization for congestive heart failure	176 (1.9)	179 (1.9)	0.98 (0.79–1.20)	

Figure 17 : Résultats du critère principal et des critères secondaires de l'étude ODYSSEY. D'après Schwartz *et al.*(84)

b. L'étude FOURIER

L'étude FOURIER, parue en 2017, réalisée par l'équipe Sabatine *et al.*, incluait 27564 patients atteints de maladie cardiovasculaire athéromateuse (antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral non hémorragique ou de maladie artérielle périphérique symptomatique, ainsi que les autres critères qui les auraient placés à un risque cardiovasculaire très élevé) avec un LDL-C \geq 70mg/dl (1,8mmol/l) ou un taux de non HDL-C \geq 100mg/dl (2,6 mmol/l), qui recevaient un traitement optimisé hypolipémiant, défini de préférence comme une statine de haute intensité mais qui devait être au moins de l'atorvastatine à une dose de 20 mg par jour ou son équivalent, avec ou sans ézétimibe.

Dans cette étude, les patients ont été randomisés, en double aveugle, pour recevoir de l'évolocumab (140mg toutes les 2 semaines ou 420 mg par mois, n=13784) ou un placebo (n=13780) correspondant sous forme d'injections sous-cutanées, suivis pendant 2,2 ans. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de premier évènement (décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronarienne). L'un des critères d'évaluation secondaire associait : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (MACE).

Les résultats de cette étude ont montré que la réduction du LDL-C dans le groupe évolocumab, par rapport au placebo, était de 59%, avec un taux de base de 92 mg /dl (2,4mmol/l) à 30mg/dl (0,78mmol/l) (p<0,001) à 48 semaines. Dans le groupe évolocumab, le taux de LDL-C était <70mg/dl (1,8mmol/l) chez 87% des patients, \leq 40mg/dl (1,0mmol/l) chez 67% des patients, et \leq 5mg/dl (0,65mmol/l) chez 42% des patients, par rapport à 18%, 0,5% et moins de 0,1%, respectivement, des patients du groupe placebo (p<0,001 pour toutes les comparaisons d'évolocumab vs placebo). Le traitement par évolocumab a réduit significativement le risque du critère d'évaluation principal (1344 patients [9,8%] vs 1563 patients [11,3%] ; HR 0,85 ; IC 95% 0,79-0,92 ; p<0,001) et le critère d'évaluation secondaire

MACE (816 [5,9%] vs 1013 [7,4%] ; HR 0,80 ; IC 95% 0,73-0,88 ; p<0,001). La réduction du risque par rapport au critère d'évaluation principal avait tendance à augmenter avec le temps, passant de 12% (IC 95% 3-20) la première année à 19% (IC 95% 11-27) au-delà de la première année. De même, pour le critère d'évaluation secondaire clé, la réduction du risque est passée de 16% (IC 95% 4-26) la première année à 25% (IC 95% 15-34) au-delà de la première année. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les événements indésirables, à l'exception des réactions au site d'injection, qui étaient plus fréquentes avec l'évolocumab (2,1% vs 1,6%). Les auteurs concluaient que l'inhibition des PCSK9 avec de l'évolocumab associé aux statines a diminué le taux de LDL-C à une médiane de 30mg/dl (0,78mmol/l) et réduit le risque d'événements cardiovasculaires. (85)

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value*
<i>no. of patients (%)</i>				
Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
Key secondary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
Other end points				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
Due to acute myocardial infarction	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49–1.42)	
Due to stroke	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58–1.54)	
Other cardiovascular death	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90–1.35)	
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
Myocardial infarction	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
Hospitalization for unstable angina	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82–1.18)	0.89
Stroke	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Ischemic	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62–0.92)	
Hemorrhagic	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68–1.98)	
Unknown	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44–1.97)	
Coronary revascularization	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71–0.86)	<0.001
Urgent	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64–0.83)	
Elective	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73–0.95)	
Cardiovascular death or hospitalization for worsening heart failure	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86–1.13)	0.82
Ischemic stroke or transient ischemic attack	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65–0.92)	0.003
CTTC composite end point†	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001

Figure 18 : Résultats du critère principal et des critères secondaires de l'étude FOURIER. D'après Sabatine *et al.*(85)

Tableau 3 : Comparaison des études FOURIER et ODYSSEY

	FOURIER	ODYSSEY-Outcomes
Année de publication	2017	2018
Design de l'étude	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo
Médicaments	évolocumab (140mg/2sem ou 420mg/mois)	alirocumab (dose ajustée pour atteindre un objectif de LDL-C 25-50mg/dl avec au départ 75mg/2sem)
Suivi	2,2 ans	2,8 ans
Participants	27564	18924
Critères d'inclusion principaux	>40 ans et <85 ans, maladie cardiovasculaire athéromateuse avec un LDL-C \geq 70mg/dl (1,8mmol) ou un non HDL-C \geq 200mg/dl (2,6mmo/l), avec un traitement hypolipémiant optimal	>40 ans, SCA \leq 1 à 12 mois, taux de LDL-C \geq 70mg/dl (1,8 mmol/l), taux de non HDL-C \geq 100mg/dl (2,6 mmol/l), ou taux d'ApoB \geq 80mg/dl, avec un traitement par statines à de forte intensité ou à la dose maximale tolérée
Traitement de fond	Statines forte intensité (69,3%) Statines intensité modérée (30,4%) Pas de statine ou intensité faible (0,03%) Ézétimibe (5,3%)	Atorvastatine/Rosuvastatine forte intensité (88,9%) LMI Atorvastatine/Rosuvastatine (8,5%) Autre statines (0,25%) Pas de statine (2,4%) Ézétimibe (2,9%)
Critères d'évaluation principal et résultats	Composite de décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronarienne : HR 0,85 ; IC 95% 0,79-0,92 ; p<0,001	Composite de décès par maladie coronarienne, IDM non fatal, AVC ischémique fatal ou non ou angor instable nécessitant une hospitalisation : HR 0,85 ; IC 95% 0,78-0,93 ; p<0,001
Diminution LDL-C avec anti-PCSK9	LDL-C moyen de base de 92 mg /dl (2,4mmol/l) réduit à 30mg/dl (0,78mmol/l) à 48 semaines.	LDL-C moyen, de base de 91 +/- 31mg/dl (2,38 +/- 0,80mmol/l) réduit à 40mg/dl (1,0mmol/l) à 4 mois, 48mg/dl (1,24mmol/l) à 12 mois et 66mg/dl (1,7mmol/l) à 4 ans.
Effets indésirables entre les 2 groupes	Pas de différence significative	Pas de différence significative

En 2019, Murphy *et al.*, ont publié une analyse secondaire de l'essai FOURIER, qui étudiait les premiers évènements du critère d'évaluation principal composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronarienne) ainsi que les premiers évènements MACE.

Il y a eu 2907 premiers évènements du critère d'évaluation principal composite sur 4906 évènements au total au cours de l'essai. L'évolocumab a réduit de 18% les évènements

du critère d'évaluation principal total (RR 0,82 ; IC 95% 0,75-0,90 ; $p < 0,001$), y compris les deux premiers événements (RR 0,85 ; IC 95% 0,79-0,92 ; $p < 0,001$) et les événements ultérieurs (RR 0,74 ; IC 95% 0,65-0,85). Il y a eu 2192 événements du critère d'évaluation principal total dans le groupe évolocumab et 2714 événements totaux dans le groupe placebo. Pour 1000 patients traités pendant 3 ans, l'évolocumab a évité 22 premiers événements du critère d'évaluation principal et 52 événements du critère d'évaluation principal au total. Les réductions du nombre total d'événements étaient attribuables à une diminution du nombre d'infarctus du myocarde (RR 0,74 ; IC 95% 0,65-0,84 ; $p < 0,001$), des accidents vasculaires cérébraux (RR 0,77 ; IC 95% 0,64-0,93 ; $p = 0,007$), et des revascularisations coronaires (RR 0,78 ; IC 95% 0,71-0,87 ; $p < 0,001$). Le nombre total d'événements a également été réduit dans le groupe évolocumab pour le critère d'évaluation MACE (RR, 0,81 ; IC 95% 0,73-0,90 ; $p < 0,001$), avec 254 moins d'événements dans l'ensemble lorsque l'on considère à la fois les premiers événements et les événements supplémentaires. Pour 1 000 patients traités pendant 3 ans, l'évolocumab a évité 20 premiers MACE et 26 MACE au total.

Ces données confirment le bénéfice d'un traitement hypolipémiant agressif pour prévenir les événements cardiovasculaires récurrents.(86)

L'équipe, Bonaca *et al.*, a analysé l'étude FOURIER chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique (MAP).

Les patients ont été identifiés comme ayant une MAP au départ s'ils avaient une claudication intermittente et un IPS $< 0,85$, ou s'ils avaient déjà subi une intervention vasculaire périphérique ou une amputation attribuable à une maladie athéromateuse. Dans la population de FOURIER, 3642 patients (13,2%) avaient une MAP dont 1505 sans infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (soit 41% de ceux avec une MAP et 5% de la population totale), 1 812 patients (49,8%) avaient des antécédents d'infarctus du myocarde et 545 (15,0%) avaient des antécédents d'AVC. Un total de 2067 (56,8%) patients avaient des antécédents de revascularisation périphérique, 126 (3,5%) avaient des antécédents d'amputation pour cause vasculaire et 2518 (69,3%) avaient un IPS $< 0,85$ et des symptômes de claudication (avec certains patients ayant plus d'un de ces facteurs). Les patients atteints de MAP étaient plus âgés, majoritairement des femmes et présentaient une prévalence plus élevée de facteurs de risque, notamment l'hypertension, le tabagisme non sevré, l'insuffisance rénale et le diabète sucré. Un traitement antiplaquettaire était prescrit chez 89% des sujets, un traitement par statines de haute intensité chez 69%, d'intensité modérée chez 30% et 6,6% prenaient de l'ézétimibe.

Les auteurs ont inclus dans l'analyse le critère MALE défini comme le composite d'ischémie aiguë des membres, d'amputation majeure (au-dessus du genou ou au-dessous du genou, à l'exclusion de l'avant-pied ou de l'orteil) ou de revascularisation urgente (thrombolyse ou intervention vasculaire urgente pour l'ischémie).

Après ajustement, initialement, les patients atteints de MAP avaient un risque significativement plus élevé du critère principal (aHR 1,57 ; IC 95% 1,36-1,80 ; $p < 0,001$) et du critère secondaire MACE (aHR 1,81 ; IC 95% 1,53–2,14 ; $p < 0,001$) par rapport au patient du bras placebo. De plus, les patients atteints de MAP sans antécédent d'IDM ou d'AVC avaient des taux plus élevés de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC que les patients avec des antécédents d'IDM ou d'AVC sans MAP symptomatique (10,3% contre 7,6% ; aHR 2,07 ; IC 95% 1,42-3,01 ; $p = 0,0001$). Lors de l'évaluation des composants individuels, la mortalité cardiovasculaire est apparue particulièrement plus élevée (4,4% contre 1,7% ; $p = 0,0029$) chez les patients atteints de MAP sans IDM ou AVC antérieur par rapport aux patients sans MAP, bien que les taux d'IDM et d'AVC aient été numériquement plus élevés.

Les patients présentant une MAP symptomatique présentaient une évolution plus défavorable des membres par rapport à ceux sans MAP (2,4% contre 0,2% ; aHR 11,67 ; IC 95% 6,25–21,79 ; p<0,001) dont le taux d'ischémie critique des membres et amputation majeure (1,5% contre 0,1% ; aHR 7,88 ; IC 95% 3,67–16,92 ; p<0,001). Chez les patients atteints de MAP, l'évolocumab a réduit de manière significative le critère principal de 21% (taux de Kaplan-Meier à 2,5 ans, 13,3% contre 16,8% ; HR 0,79 ; IC 95% 0,66-0,94 ; p=0,0098) et le composite de décès CV, d'IM ou d'AVC de 27% (9,5% contre 13,0% ; HR 0,73 ; IC 95% 0,59-0,91 ; p=0,0040). Dans l'ensemble de la population d'étude, l'évolocumab a réduit le risque de MALE de 42% (0,27% contre 0,45% ; HR 0,58 ; IC 95% 0,38-0,88 ; p=0,0093). La réduction de MALE avec l'évolocumab était également retrouvée chez les patients atteints de MAP (HR 0,63 ; IC 95% 0,39-1,03 p=0,063) et ceux sans MAP (HR 0,37 ; IC 95% 0,16-0,88 p=0,0197).

L'analyse de sous-groupes sont généralement utilisées pour évaluer la cohérence des résultats avec l'ensemble de l'essai et peuvent donc être insuffisantes en termes d'efficacité et de sécurité. Malgré tout, le sous-groupe MAP était suffisamment puissant pour démontrer des avantages statistiquement significatifs pour le critère d'évaluation principal et secondaire MACE.(87)

Outcome	Efficacy Outcomes							
	Symptomatic PAD				Symptomatic PAD Without Prior MI or Stroke			
	Placebo n=1784	Evolocumab n=1858	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Placebo n=748	Evolocumab n=757	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point	16.8	13.3	0.79 (0.66–0.94)	0.0098	12.6	7.7	0.67 (0.47–0.96)	0.0283
CV death, MI, stroke (MACE)	13.0	9.5	0.73 (0.59–0.91)	0.0040	10.3	5.5	0.57 (0.38–0.88)	0.0095
CVD	3.8	4.0	1.02 (0.71–1.48)		4.4	2.9	0.78 (0.39–1.57)	
MI	7.9	5.2	0.69 (0.52–0.91)		5.7	2.9	0.66 (0.38–1.14)	
Stroke	3.1	1.8	0.59 (0.38–0.92)		2.5	0.7	0.30 (0.11–0.82)	
Ischemic stroke	2.9	1.7	0.57 (0.35–0.90)		2.4	0.5	0.25 (0.08–0.77)	
Coronary revascularization	9.6	7.0	0.79 (0.62–1.01)		6.9	4.0	0.70 (0.44–1.13)	
All death	6.7	6.2	0.92 (0.69–1.23)		6.4	4.9	0.86 (0.51–1.45)	

Outcomes are shown by 2.5-y KM rate (%). CI indicates confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; KM, Kaplan-Meier; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; and PAD, peripheral artery disease.

Figure 19 : Évaluation de l'évolocumab chez les patients avec une MAP. D'après Bonaca *et al.*(87)

Outcome	Efficacy Outcomes								
	Overall Population			Patients With PAD			Patients With PAD and No MI or Stroke		
	Placebo n=13 780	Evolocumab n=13 784	Hazard Ratio (95% CI)	Placebo n=1784	Evolocumab n=1858	Hazard Ratio (95% CI)	Placebo n=748	Evolocumab n=757	Hazard Ratio (95% CI)
MALE*	0.45	0.27	0.58 (0.38–0.88) P=0.0093	2.4	1.5	0.63 (0.39–1.03) P=0.063	2.6	1.3	0.43 (0.19–0.99) P=0.042
ALI or major amputation	0.29	0.17	0.52 (0.31–0.89)	1.5	0.9	0.60 (0.32–1.13)	1.8	0.6	0.33 (0.10–1.01)
ALI	0.24	0.15	0.55 (0.31–0.97)	1.1	0.8	0.73 (0.37–1.48)	1.2	0.6	0.48 (0.15–1.61)
Major amputation	0.05	0.03	0.57 (0.17–1.95)	0.4	0.2	0.41 (0.11–1.57)	0.6	0.1	0.26 (0.03–2.32)
Urgent revascularization	0.21	0.13	0.69 (0.38–1.26)	1.2	0.9	0.75 (0.39–1.45)	1.2	0.9	0.72 (0.25–2.08)
Any peripheral revascularization	2.38	2.59	1.08 (0.92–1.27) P=0.33	12.4	13.3	1.02 (0.84–1.23) P=0.88	12.3	15.1	1.17 (0.87–1.57) P=0.30
CV death, MI, stroke, MALE	8.70	6.91	0.79 (0.72–0.87) P<0.001	15.0	10.9	0.73 (0.60–0.88) P=0.0014	12.8	6.5	0.52 (0.35–0.76) P=0.0006

Figure 20 : Évaluation des MALE chez les patients avec une MAP. D'après Bonaca *et al.*(87)

c. Autres études

En 2016, une équipe japonaise, Kiyosue *et al.*, a publié les résultats d'une étude randomisée, qui étudiait l'effet de l'évolocumab sur le taux de LDL-C et son innocuité chez les patients à haut risque cardiovasculaire prenant un traitement par atorvastatine.

Au départ, les patients ont été randomisés pour recevoir de l'atorvastatine 5 ou 20 mg/jour pendant 4 semaines, puis les patients ont subi une deuxième randomisation pour recevoir de l'évolocumab 140 mg toutes les deux semaines (Q2W) ou 420 mg mensuel (QM) ou un placebo. Les critères d'évaluation principaux étaient le pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale du LDL-C à la semaine 12.

404 ont été randomisés. À l'entrée, le LDL-C moyen calculé était de 128mg/dl ; après 4 semaines de traitement par atorvastatine 5 ou 20 mg/jour, les taux de base de LDL-C étaient de 118 et 94mg/dl, respectivement. Les réductions moyennes du LDL-C à la semaine 12 pour l'évolocumab par rapport au placebo allaient de 67% à 76% (Ator 5 Q2W : - 74,9%, Ator 5 QM : -69,9%, Ator 20 Q2W : - 75,0%, Ator 20 QM : -66,9% ; $p < 0,01$). Des résultats significatifs étaient aussi retrouvés sur l'augmentation du taux d'HDL-C et la diminution du taux d'ApoB. Après 12 semaines de traitement, plus de 95% des patients avaient un LDL-C < 0,7mg/dl. Aucune différence significative n'a été observée par rapport aux événements indésirables entre les groupes. (88)

En 2020, Sato *et al.*, ont décrit les effets de l'évolocumab sur les événements des membres inférieurs chez les patients atteints d'ischémie critique chronique. Cette étude observationnelle prospective monocentrique a été réalisée sur 30 patients atteints d'ischémie critique. Les patients ont été divisés en 2 groupes en fonction de l'administration de l'évolocumab : groupe traité par évolocumab (E) (n=14) et groupe non traité par évolocumab (non-E) (n=16). Le critère de jugement principal était l'absence d'amputation majeure à 12 mois. La période moyenne de suivi était de 18 ± 11 mois.

L'administration d'évolocumab n'était pas associée à un changement significatif de l'absence d'amputation majeure (HR 0,23 ; IC 95% 0,03-2,07 ; $p=0,19$). Cependant, l'administration d'évolocumab était liée à une tendance à l'amélioration de l'AFS et de la survie globale (HR 0,13 ; IC 95% 0,02-1,06 ; $p=0,056$; HR 0,16 ; IC 95% 0,02-1,37 ; $p=0,09$, respectivement). De plus, le groupe E avait une proportion plus élevée de sauvetage de membre sans plaie à 12 mois (92% contre 42% ; $p=0,03$). Cette étude présentait plusieurs limitations, dont le petit nombre de patients, le suivi court et son design monocentrique. (89)

Plusieurs études ont étudié les effets thérapeutiques d'un troisième anti-PCSK9, le bococizumab. Six essais multinationaux (SPIRE) ont été réalisés en parallèle sur la diminution des lipides, recrutant 4300 patients atteints de dyslipidémie qui ont été randomisés pour recevoir 150 mg de bococizumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines et qui ont été suivis jusqu'à 12 mois. Ridker *et al.* ont publié les résultats de ces études en 2017. À 12 semaines, les patients ayant reçu du bococizumab ont eu une réduction de 54,2% du taux de cholestérol LDL par rapport à la valeur initiale, contre une augmentation de 1,0% chez ceux qui ont reçu le placebo. Cependant, des anticorps anti-médicament à titre élevé se sont développés chez une proportion substantielle de patients ayant reçu du bococizumab, ce qui a considérablement diminué l'ampleur et la durabilité de la réduction des taux de cholestérol LDL. De plus, parmi les patients sans anticorps anti-médicamenteux, il y avait une grande variabilité dans la réduction des taux de LDL-C à la fois à 12 semaines et à 52 semaines. L'événement indésirable le plus fréquent chez les patients ayant reçu du

bococizumab était la réaction au site d'injection (12,7 pour 100 personnes-années)(90). Suite aux résultats de ces études, le bococizumab n'a jamais été commercialisé en UE.

C. Monographie des anticorps monoclonaux inhibiteurs des PCSK9 disponible sur le marché, en France

Indications :

- Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte :

Ils sont indiqués chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- En association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- Seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

- Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :

Ils sont indiqués chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie, (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique), pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

De plus l'évolocumab est indiqué dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes (chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans).

D. L'inclisiran, une autre thérapeutique d'avenir

L'inclisiran, est un petit ARN interférent synthétisé, conçu pour cibler l'ARN messager PCSK9 qui va inhiber la synthèse hépatique du PCSK9. Lors de la phase 1, l'administration chez les volontaires sains était associée à des réductions importantes des taux de LDL-C sur une période de 84 jours.

L'essai de phase 2 (ORION-1), multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, était conduit par Ray *et al.* et a été publié en 2017. Les patients à haut risque cardiovasculaire avec des taux de LDL-C élevés (≥ 70 mg/dl si antécédents de maladie cardiovasculaire athéromateuse et > 100 mg/dl si pas d'antécédent), ont été randomisés pour recevoir une dose unique de placebo ou 200, 300 ou 500 mg d'inclisiran ou deux doses (aux jours 1 et 90) de placebo ou 100, 200 ou 300 mg d'inclisiran. Le critère d'évaluation principal était le changement par rapport à la valeur initiale du taux de LDL-C à 180 jours.

Au total, 501 patients ont été randomisés. Les patients qui ont reçu de l'inclisiran ont présenté des réductions dose - dépendantes des taux de PCSK9 et de LDL-C. Au terme de 180 jours, les réductions moyennes des taux de LDL-C étaient de 27,9 à 41,9% après une dose unique d'inclisiran et de 35,5 à 52,6% après deux doses ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons vs placebo). Le traitement d'inclisiran à deux doses de 300 mg a produit la plus

forte réduction des taux de cholestérol LDL : 48% des patients qui ont reçu le régime avaient un taux de LDL-C inférieur à 50mg/dl (1,3mmo/l).

Parmi les patients ayant reçu un schéma posologique à dose unique, les réductions moyennes des taux de PCSK9 au jour 180 variaient entre 47,9 et 59,3% ($p < 0,001$ pour chaque dose par rapport au placebo). Au jour 180, les réductions moyennes des taux de PCSK9 par rapport à la valeur initiale chez les patients ayant reçu un schéma à deux doses variaient entre 53,2 et 69,1% ($p < 0,001$ pour chaque dose par rapport au placebo). Après 240 jours, Les taux de PCSK9 et LDL-C sont restés significativement plus bas qu'au départ en association avec tous les schémas d'inclisiran. (91)

Des événements indésirables graves sont survenus chez 11% des patients ayant reçu de l'inclisiran et chez 8% des patients sous placebo. Des réactions au site d'injection sont survenues chez 5% des patients ayant reçu des injections d'inclisiran.

Deux essais de phase 3, sur l'inclisiran, ont été publiés par Ray *et al.*, en 2020. Des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse (étude ORION-10) et des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse ou d'un risque équivalent de maladie cardiovasculaire athéromateuse (diabète de type 2, hypercholestérolémie familiale ou risque à 10 ans d'événement cardiovasculaire $\geq 20\%$, tel qu'évalué par le score de risque de Framingham pour les maladies cardiovasculaires ou équivalent) (essai ORION-11) ont été recrutés. Ils avaient tous des taux élevés de LDL-C malgré un traitement par statines à dose maximale tolérée. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1 :1 pour recevoir soit de l'inclisiran (284 mg) soit du placebo, administré par injection sous-cutanée le jour 1, le jour 90 et tous les 6 mois par la suite sur une période de 540 jours. Le critère d'évaluation principal était la modification des taux de LDL-C.

Un total de 1561 et 1617 patients ont été randomisés dans les essais ORION-10 et ORION-11, respectivement. Les taux moyens de LDL-C au départ étaient de $104,7 \pm 38,3$ mg/dl ($2,71 \pm 0,99$ mmol/l) et de $105,5 \pm 39,1$ mg/dl ($2,73 \pm 1,01$ mmol/l), respectivement. Au jour 510, l'inclisiran a réduit le taux de LDL-C de 52,3% (IC 95% 48,8-55,7) dans l'étude ORION-10 et de 49,9% (IC 95% 46,6-53,1) dans l'étude ORION-11, avec des réductions correspondantes ajustées en fonction du temps de 53,8% (IC 95% 51,3-56,2) et 49,2% (IC 95% 46,8-51,6) ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons par rapport au placebo).

Les événements indésirables étaient généralement similaires dans les groupes inclisiran et placebo de chaque essai, à l'exception des événements indésirables au site d'injection plus fréquents avec inclisiran qu'avec le placebo (2,6% vs 0,9% dans l'étude ORION-10 et 4,7% vs 0,5% dans l'essai ORION-11); ces réactions étaient généralement bénignes et aucune n'était sévère ou persistante.(92)

VII. Matériels et méthodes

Évaluation de la prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une AOMI, issus de la base épidémiologique COPART.

A. Le registre COPART

Nous avons utilisé le registre COPART (COhorte de Patients ARTériopathes), qui est une étude multicentrique, prospective, observationnelle, de cohorte en cours, collectant prospectivement des données sur des patients hospitalisés de manière consécutifs, pour une AOMI symptomatique dans les départements de médecine vasculaire de 4 centres universitaires français (Bordeaux, Limoges, Paris, Toulouse) depuis 2006. Les détails du protocole de l'étude ont été publiés dans un autre article (93) . Les soins aux patients ont été fournis conformément aux recommandations internationales(94).

Après l'hospitalisation initiale, tous les patients ont été suivis pendant au moins 12 mois. Les données ont été collectées de manière prospective par des enquêteurs médicaux COPART formés, à la suite d'un formulaire de rapport de cas standardisé informatisé et en utilisant tous les dossiers disponibles pendant l'hospitalisation et le suivi. Pour l'évaluation de l'état vital, les patients, leurs familles et / ou leurs médecins ont été systématiquement contactés un an après la sortie de l'hôpital. Les patients ont donné leur consentement éclairé pour participer. L'étude est conforme à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Toulouse. Le rapport actuel est basé sur une base de données verrouillée en octobre 2017, incluant des patients recrutés de 2006 à 2017, avec au moins un an de suivi dans le registre.

B. Critères d'inclusion

Chaque patient devait satisfaire les critères suivants pour être inclus dans le registre COPART :

- âge ≥ 18 ans,
- consentement de participation,
- spécifiquement hospitalisé pour le traitement et / ou la gestion d'une AOMI symptomatique d'origine athéromateuse. Les présentations cliniques incluaient soit une claudication intermittente, associée à un IPS anormal ($<0,90$ ou $>1,30$, soit, dans le cas d'un IPS normal au repos, un test sur tapis roulant positif (protocole Strandness), une sténose artérielle $>50\%$ sur écho - Doppler et/ou sur l'angiographie), une douleur ischémique au repos, une ulcération ou gangrène ou une ischémie aiguë des membres inférieurs liée à une AOMI documenté avec sténose artérielle significative.

C. Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels le suivi était irréalisable, ceux avec une maladie occlusive artérielle non liée à l'athérosclérose, ceux avec une ischémie aiguë sans AOMI documentée (embolique, artériopathie inflammatoire, endofibrose, maladie de Buerger, piège artériel) et ceux qui refusaient de participer n'ont pas été inclus.

D. Recueil de données et suivi

Les données recueillies à l'admission comprenaient l'âge, le sexe, le poids, la taille, les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, la présentation clinique de l'AOMI selon la classification de Rutherford avec les IPS et le périmètre de marche, les principales pathologies cardiovasculaires associées ainsi que des antécédents de cancer, de BPCO ou d'asthme. Un échantillon de sang périphérique a été prélevé sur chaque patient après un jeûne d'une nuit. Les détails concernant les variables de référence collectées ont été publiés précédemment (93).

L'activité physique était définie par des niveaux modérés à élevés d'activité, au minimum deux fois par semaine. La dyslipidémie était définie par des antécédents médicaux documentés, l'utilisation d'agents hypolipémiants, un LDL-C à jeun ≥ 160 mg/dl ou des triglycérides à jeun ≥ 200 mg/dl. Le syndrome métabolique était défini par la présence de 3 des 5 facteurs de risque suivant :

- Tour de taille ≥ 94 cm pour les hommes et ≥ 80 cm pour les femmes ou $IMC \geq 25$ kg/m² si le tour de taille faisait défaut,
- Triglycérides à jeun ≥ 150 mg/dl ou traitement réduisant les triglycérides,
- HDL-C à jeun < 40 mg/dl chez les hommes, < 50 mg/dl chez les femmes ou traitement diminuant le HDL-C,
- Pression artérielle systolique ≥ 130 mmHg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement antihypertenseur,
- Glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l ou traitement hypoglycémiant.

L'ischémie critique des membres inférieurs (ICM) était définie par les catégories 4, 5 ou 6 de la classification de Rutherford associée à une pression de cheville < 50 mmHg ou une pression systolique d'orteils < 30 mmHg ou une TcPO₂ < 30 mmHg. Le DFG était estimé selon l'équation CKD-EPI, et la maladie rénale chronique était définie lorsque le DFG était < 60 ml/min/1,73 m². L'anémie était diagnostiquée lorsque la valeur d'hémoglobine mesurée à l'admission était < 13 g/dl chez les hommes et < 12 g/dl chez les femmes. Le syndrome inflammatoire biologique était défini lorsque la CRP ≥ 10 mg/l.

Chaque patient était enregistré une seule fois et les hospitalisations ultérieures étaient prises en compte dans le suivi.

Le suivi était d'un an. Les données étaient les décès, la cause de ces décès, la survenue d'évènements (IDM, AVC) ainsi que les amputations, à partir de la sortie de l'hospitalisation initiale. La date de chacun de ces évènements était notée.

Une information sur le statut vital du patient était demandée à la mairie de naissance ou du domicile pour l'ensemble des sujets. Une interrogation du patient ou du médecin traitant était effectuée une fois par an par courrier ou par téléphone.

E. Objectifs

Objectif principal : déterminer le nombre de sujets dont le bilan lipidique n'atteint pas les objectifs thérapeutiques définis par l'ESC en 2016, soit le nombre de patients présentant un LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8mmol/l), chez les patients atteints d'AOMI, hospitalisés, issus du registre COPART.

Objectifs secondaires :

- 1) Comparer, lors de l'année suivant leur prise en charge, en fonction du taux de LDL-C (supérieur ou inférieur à 70mg/dl) :
 - le nombre d'événements cardiovasculaires (MACE : IDM, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire),
 - la mortalité toutes causes confondues,
 - la mortalité cardiovasculaire,
 - la mortalité non cardiovasculaire,
 - les IDM,
 - les AVC,
 - le nombre d'événements indésirables majeurs au niveau des membres (MALE : revascularisation de jambe ou amputation majeure),
 - les amputations majeures (au-dessus du niveau de la cheville)
 - les revascularisations (traitement endovasculaire, incluant une angioplastie percutanée (avec ou sans stenting), une recanalisation sous-intimale et une embolectomie ; une chirurgie ouverte incluant une endartériectomie et un pontage veineux ou prothétique ; ou une chirurgie hybride).
- 2) Analyser les modalités des différents traitements hypolipémiants prescrits aux patients de la cohorte COPART : décrire l'évolution de la prescription des traitements hypolipémiants chez les patients n'étant pas à l'objectif à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation, décrire l'évolution de la prescription des statines au fur et à mesure des années.
- 3) Rechercher les facteurs associés à l'obtention de l'objectif thérapeutique (LDL-C <70mg/dl).
- 4) En adaptant les critères FOURIER, déterminer le nombre de patients dans le registre COPART pouvant bénéficier d'un traitement par évolocumab.

F. Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont sous forme de nombres et de pourcentages. Les variables continues sont sous forme de moyennes et d'écart types. Les comparaisons ont été faites en utilisant le test du Chi2 pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher ou le test de McNemar le cas échéant, tandis que le test t de Student et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour les variables continues. La date index était la date de sortie de l'hospitalisation initiale. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer l'incidence cumulée des événements. Les patients ont été censurés à la date du premier événement considéré, à partir de la sortie de l'hospitalisation index. S'ils n'ont pas développé d'événement au cours de l'année de suivi, ils ont été censurés à la date d'arrêt définitive du dossier soit à 1 an ou à la date de perte de vue.

Les différences d'événements entre les patients avec un LDL-C <70mg/dl et les patients avec un LDL-C ≥70mg/dl ont été analysées avec des modèles à risque proportionnel de Cox non ajustés, après vérification de l'hypothèse de risque proportionnel et de l'hypothèse de log-linéarité pour les variables indépendantes continues. Les rapports de cotes ont été estimés avec un IC à 95%. Pour le modèle multivarié, nous voulions évaluer les prédicteurs du LDL-C <70mg/dl à l'admission à l'hôpital. Toutes les variables enregistrées à l'admission à l'hôpital ont été introduites dans un modèle de régression logistique multivariée. Ensuite, une procédure de sélection descendante des variables, à partir du modèle plein, a été appliquée

avec un critère de valeur p de 0,157 pour retenir une variable dans le modèle.(95) Les hypothèses du modèle ont été vérifiées : les vraies probabilités conditionnelles sont une fonction logistique des variables indépendantes, aucune variable importante n'a été omise, aucune variable étrangère n'a été incluse, les variables indépendantes ne sont pas des combinaisons linéaires les unes des autres. Le test d'adéquation de Hosmer et Lemeshow a été effectué. Les rapports de cotes ont été estimés avec un IC à 95%.

Enfin, nous avons examiné l'applicabilité externe des résultats de l'essai FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) en décrivant la proportion de patients éligibles aux critères FOURIER au sein de la cohorte COPART (86). Les patients pour lesquels il manquait des données concernant les critères d'éligibilité à FOURIER ont été exclus. Une liste détaillée des ajustements apportés à ces critères pour l'analyse du registre COPART est fournie dans le tableau 9. Tout d'abord, les patients répondant aux critères d'exclusion adaptés de FOURIER ont été exclus. Deuxièmement, les patients restants ont été inclus dans le sous-ensemble « éligible FOURIER » s'ils remplissaient les critères d'inclusion de FOURIER.

Aucune attribution n'a été faite sur les données manquantes. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel STATA Statistical (version 17.0, StataCorp LLC®, College Station, Texas).

VIII. Résultats

Sur les 2520 patients du registre COPART de 2006 à 2017, 668 patients ont été exclus de notre population d'étude en raison d'une absence de données concernant le bilan lipidique à l'admission. Sur les 1852 patients inclus, l'âge moyen était de $70,2 \pm 12,7$ ans, majoritairement des hommes (75.7%). Parmi eux, 39,6% ($n=733$; IC 95% 37,3-41,8) avaient un LDL-C < 70 mg/dl et 19,1% (IC 95% 17,3-21,0) un LDL-C < 55 mg/dl. La proportion d'hommes était plus importante dans le groupe avec un LDL-C < 70 mg/dl ($p=0,011$).

En termes de facteurs de risques cardiovasculaires, le groupe avec un LDL-C < 70 mg/dl était plus atteints de diabète ($p < 0,001$), de dyslipidémie ($p=0,004$) et d'HTA ($p=0,045$), et étaient obèses ($p=0,004$) avec un syndrome métabolique ($p=0,013$). Les sujets avec un LDL-C ≥ 70 mg/dl étaient plus fumeurs ($p=0,001$). L'activité physique et les antécédents familiaux de coronaropathie ne différaient pas significativement entre les deux groupes.

Sur le plan des histoires médicales, les patients avec un LDL-C < 70 mg/dl étaient plus coronariens ($p < 0,001$), avec une fibrillation atriale ($p < 0,018$) et insuffisants rénaux ($p < 0,001$) que les patients avec un LDL-C ≥ 70 mg/dl. Les deux groupes ne différaient pas en termes d'antécédents d'AVC, d'insuffisance cardiaque, de BPCO ou d'asthme, de cancer ou d'insuffisance hépatique.

Les patients avec un LDL-C < 70 mg/dl avaient un DFG plus bas ($63,5 \pm 32,5$ $p < 0,001$), un syndrome inflammatoire plus important ($p < 0,001$) et étaient plus anémiés ($p < 0,001$) que les patients avec un LDL-C ≥ 70 mg/dl.

Le groupe avec un LDL-C ≥ 70 mg/dl comprenait plus de patients nouvellement diagnostiqués d'AOMI ($p=0,009$) à des stades Rutherford plus faible 1, 2, 3 ou 4 ($p < 0,001$). Les sujets avec un LDL-C < 70 mg/dl étaient à des stades Rutherford plus grave 5, 6 ($p < 0,001$) avec plus de gangrène et d'ischémie critique de membres ($p=0,003$) et faisaient plus souvent l'objet d'une première amputation lors de l'hospitalisation initiale ($p=0,002$). Les actes de revascularisation et le type de revascularisation ne différaient pas de manière significative entre

les deux groupes. Cependant il y avait plus d'amputation ($p < 0,001$), mineure ou majeure dans le groupe avec un LDL-C < 70 mg/dl.

Les patients avec un LDL-C < 70 mg/dl étaient, à l'admission en hospitalisation, plus traités par anticoagulants oraux ($p = 0,005$) et IEC ou ARA2 ($p = 0,014$). Ces différences n'étaient plus significatives à la sortie d'hospitalisation. Les traitements par statines (entrée : $p < 0,001$, sortie : $p = 0,004$) et bêtabloquants (entrée : $p = 0,003$, sortie : $p = 0,012$) restaient dominants à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation par rapport au groupe avec un LDL-C > 70 mg/dl. Les traitements pas aspirine ou clopidogrel, ézétimibe et fibrates ne différaient pas entre les deux groupes que ce soit à l'entrée ou à la sortie d'hospitalisation (tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée (origine : sortie de l'hospitalisation index).

Caractéristiques	Tous les patients (n=1852)	Patients avec LDL-C < 70 mg/dl (n=733)	Patients avec LDL-C > 70 mg/dl (n=1119)	p
Inclusion				
Centre				<0.001
Limoges	764 /1852 (41.3)	339 /733 (46.3)	425 /1119 (38.0)	
Toulouse	661 /1852 (35.7)	240 /733 (32.7)	421 /1119 (37.6)	
Paris	239 /1852 (12.9)	99 /733 (13.5)	140 /1119 (12.5)	
Bordeaux	188 /1852 (10.2)	55 /733 (7.5)	133 /1119 (11.9)	
Données Démographique				
Age – années	70.2 ±12.7	70.7 ±11.8	69.9 ±13.3	0.432
Homme	1396 /1844 (75.7)	574 /728 (78.9)	822 /1116 (73.7)	0.011
Facteurs de risque cardiovasculaire				
Diabète	907 /1852 (49.0)	425 /733 (58.0)	482 /1119 (43.1)	<0.001
Dyslipidémie	1427 /1852 (77.1)	590 /733 (80.5)	837 /1119 (74.8)	0.004
Hypertension	1582 /1852 (85.4)	641 /733 (87.5)	941 /1119 (84.1)	0.045
Tabagisme actif	482 /1836 (26.3)	160 /727 (22.0)	322 /1109 (29.0)	0.001
IMC– kg/m ²	25.9 ±5.1	26.3 ±5.6	25.6 ±4.8	0.046
Obésité	352 /1729 (20.4)	162 /680 (23.8)	190 /1049 (18.1)	0.004
Syndrome métabolique	1319 /1831 (72.0)	545 /724 (75.3)	774 /1107 (69.9)	0.013
Activité physique régulière	507 /1706 (29.7)	188 /686 (27.4)	319 /1020 (31.3)	0.086
Histoire familiale de coronaropathie	220 /1621 (13.6)	84 /639 (13.2)	136 /982 (13.9)	0.686
Antécédents médicaux				
Coronaropathie	654 /1847 (35.4)	321 /732 (43.9)	333 /1115 (29.9)	<0.001

AVC	271 /1840 (14.7)	117 /728 (16.1)	154 /1112 (13.9)	0.188
Insuffisance cardiaque	217 /1830 (11.9)	99 /726 (13.6)	118 /1104 (10.7)	0.056
Fibrillation atriale	351 /1832 (19.2)	159 /728 (21.8)	192 /1104 (17.4)	0.018
BPCO ou asthme	324 /1804 (18.0)	144 /716 (20.1)	180 /1088 (16.5)	0.053
Cancer	273 /1852 (14.7)	120 /733 (16.4)	153 /1119 (13.7)	0.109
Insuffisance rénale	120 /1852 (6.5)	66 /733 (9.0)	54 /1119 (4.8)	<0.001
Insuffisance hépatique	19 /1852 (1.0)	8 /733 (1.1)	11 /1119 (1.0)	0.821
Biologie				
DFG – ml/min/1.73 m ²	67.2 ±31.0	63.5 ±32.5	69.6 ±29.8	<0.001
Anémie	953 /1807 (52.7)	456 /718 (63.5)	497 /1089 (45.6)	<0.001
Syndrome inflammatoire	965 /1761 (54.8)	439 /707 (62.1)	526 /1054 (49.9)	<0.001
AOMI à l'admission				
Nouveau diagnostic d'AOMI	515 /1848 (27.9)	179 /731 (24.5)	336 /1117 (30.1)	0.009
Première revascularisation	626 /1832 (34.2)	263 /724 (36.3)	363 /1108 (32.8)	0.116
Première amputation	240 /1832 (13.1)	117 /724 (16.2)	123 /1108 (11.1)	0.002
Classification AOMI				<0.001
Rutherford 0	11 /1848 (0.6)	4 /732 (0.6)	7 /1116 (0.6)	
Rutherford 1, 2 or 3	520 /1848 (28.1)	166 /732 (22.7)	354 /1116 (31.7)	
Rutherford 4	184 /1848 (10.0)	62 /732 (8.5)	122 /1116 (10.9)	
Rutherford 5 or 6	1024 /1848 (55.4)	458 /732 (62.6)	566 /1116 (50.7)	
Ischémie aiguë des membres	109 /1848 (5.9)	42 /732 (5.7)	67 /1116 (6.0)	
Gangrène	231 /1800 (12.8)	107 /717 (14.9)	124 /1083 (11.5)	0.031
Ischémie critique des membres	633 /1557 (40.7)	272 /600 (45.3)	361 /957 (37.7)	0.003
Intervention durant l'hospitalisation index				
Revascularisation				0.064
Pas de revascularisation	971 /1852 (52.4)	356 /733 (48.6)	615 /1119 (55.0)	
Traitement endovasculaire	589 /1852 (31.8)	252 /733 (34.4)	337 /1119 (30.1)	
Chirurgie ouverte	216 /1852 (11.7)	92 /733 (12.6)	124 /1119 (11.1)	
Chirurgie hybride	76 /1852 (4.1)	33 /733 (4.5)	43 /1119 (3.8)	
Amputation				<0.001
Pas d'amputation	1561 /1852 (84.3)	575 /733 (78.4)	986 /1119 (88.1)	
Amputation majeure	124 /1852 (6.7)	63 /733 (8.6)	61 /1119 (5.5)	

Amputation mineure isolée	167 /1852 (9.0)	95 /733 (13.0)	72 /1119 (6.4)	
Traitement médical à l'admission à l'hôpital				
Aspirine ou clopidogrel	1170 /1586 (73.8)	475 /624 (76.1)	695 /962 (72.3)	0.086
Anticoagulant oral	254 /1852 (13.7)	121 /733 (16.5)	133 /1119 (11.9)	0.005
Statine	926 /1573 (58.9)	465 /623 (74.6)	461 /950 (48.5)	<0.001
Ézétimibe	69 /1852 (3.7)	32 /733 (4.4)	37 /1119 (3.3)	0.239
Fibrate	48 /1852 (2.6)	13 /733 (1.8)	35 /1119 (3.1)	0.073
IEC ou ARA-2	908 /1574 (57.7)	383 /623 (61.5)	525 /951 (55.2)	0.014
Bétabloquant	516 /1568 (32.9)	231 /619 (37.3)	285 /949 (30.0)	0.003
Traitement médical à la sortie de l'hôpital				
Aspirine ou clopidogrel	1314 /1598 (82.2)	502 /628 (79.9)	812 /970 (83.7)	0.054
Anticoagulant oral	306 /1852 (16.5)	135 /733 (18.4)	171 /1119 (15.3)	0.076
Statine	1221 /1598 (76.4)	504 /628 (80.3)	717 /970 (73.9)	0.004
Ézétimibe	65 /1852 (3.5)	25 /733 (3.4)	40 /1119 (3.6)	0.851
Fibrate	35 /1852 (1.9)	12 /733 (1.6)	23 /1119 (2.1)	0.518
IEC ou ARA2	971 /1571 (61.8)	381 /616 (61.9)	590 /955 (61.8)	0.978
Bétabloquant	491 /1576 (31.2)	215 /618 (34.8)	276 /958 (28.8)	0.012

Les données sont présentées sous la forme n (%) ou de moyenne \pm écart type. IMC : indice de masse corporelle. AVC : accident vasculaire cérébral. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. DFG : débit de filtration glomérulaire. AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs. IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion. ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

A un an de la sortie de l'hospitalisation index, la fréquence de survenue des MALE diffère de manière significative ($p=0,022$; OR 1.24 (IC 95% 1,03-1,50)) entre les deux groupes : elle est plus faible dans le groupe des patients avec un LDL-C<70mg/dl. En revanche, on ne retrouve pas de différence significative en termes de MACE, de mortalité toutes causes confondues, cardiovasculaires et non cardiovasculaire, d'IDM, d'AVC, d'amputations majeures et de revascularisation de membres (tableau 5).

Tableau 5 : incidences cumulées à un an, pour les patients avec LDL-C<70mg/dl par rapport aux patients avec LDL-C≥70mg/dl, selon une régression logistique (origine : sortie de l'hospitalisation index)

Critères de jugement	Patients avec LDL-C<70mg/dl, % (IC 95%)	Patients avec LDL-C ≥70mg/dl, % (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	p
MACE	11.0 (8.7-13.8)	9.2 (7.5-11.2)	1.21 (0.88-1.67)	0.246
Mortalité toutes causes	16.8 (14.1-20.0)	15.0 (12.9-17.4)	1.13 (0.88-1.45)	0.338
Mortalité cardiovasculaire	7.2 (5.4-9.6)	5.6 (4.3-7.2)	1.34 (0.89-2.00)	0.159
Mortalité non cardiovasculaire	10.4 (8.1-13.1)	10.0 (8.3-12.0)	1.02 (0.74-1.40)	0.908
IDM	2.7 (1.6-4.4)	3.1 (2.2-4.4)	0.83 (0.45-1.56)	0.570
AVC	3.0 (1.9-4.8)	1.5 (0.9-2.5)	1.97 (0.97-3.99)	0.061
MALE	32.4 (28.8-36.4)	27.1 (24.4-30.1)	1.24 (1.03-1.50)	0.022
Amputation majeure	9.6 (7.5-12.3)	7.6 (6.1-9.5)	1.33 (0.94-1.88)	0.113
Revascularisation de membres	25.4 (22.0-29.1)	22.5 (19.9-25.3)	1.15 (0.94-1.42)	0.183

Lorsque l'on analyse les données disponibles du registre COPART sur les traitements à l'admission et à la sortie d'hospitalisation, pour les patients avec un LDL-C>70mg/dl, on observe une augmentation significative de la prescription des statines (48,5% à 74,6% p<0,001), de l'aspirine ou du clopidogrel (72,2% à 84,3% p<0,001), des anticoagulants oraux (11,9% à 15,3% p<0,001) et des IEC ou ARA2 (54,7% à 62,4% p<0,001). On ne retrouve cependant pas d'augmentation significative de la prescription de l'ézétimibe (p=0,513) (tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des traitements cardiovasculaires à l'admission et à la sortie de l'hôpital pour les patients avec LDL-C≥70mg/dl.

	Admission, n (%)	Sortie, n (%)	p
Statine	461 /950 (48.5)	709 /950 (74.6)	<0.001
Ézétimibe	37 /1119 (3.3)	40 /1119 (3.6)	0.513
Fibrate	35 /1119 (3.1)	23 /1119 (2.1)	0.001
Aspirine ou clopidogrel	693 /960 (72.2)	809 /960 (84.3)	<0.001
Anticoagulant oral	133 /1119 (11.9)	171 /1119 (15.3)	<0.001
IEC ou ARA2	511 /935 (54.7)	583 /935 (62.4)	<0.001
Bétabloquant	277 /939 (29.5)	274 /939 (29.2)	0.718

La prescription des statines à la sortie de l'hospitalisation index dans le registre COPART de 2006 à 2015 a progressé de manière significative, passant de 75% en 2006 à 93,1% en 2015 (p<0,001) (tableau 7).

Tableau 7 : Évolution de la prescription des statines à la sortie de l'hôpital dans le registre COPART selon l'année d'inclusion (n=2036).

	Statine	Pas de statine	p
Année d'inclusion			<0.001
2006	30 /40 (75.0)	10 /40 (25.0)	
2007	208 /312 (66.7)	104 /312 (33.3)	
2008	227 /330 (68.8)	103 /330 (31.2)	
2009	195 /256 (76.2)	61 /256 (23.8)	
2010	120 /168 (71.4)	48 /168 (28.6)	
2011	126 /150 (84.0)	24/150 (16.0)	
2012	174 /207 (84.1)	33 /487 (15.9)	
2013	191 /243 (78.6)	52 /243 (21.4)	
2014	224 /272 (82.4)	48 /272 (17.7)	
2015	54 /58 (93.1)	4 /58 (6.9)	

Les facteurs associés à un LDL-C<70mg/dl à l'entrée en hospitalisation, en analyse multivariée sont le centre de prise en charge, le diabète (IC 95% 1,24-2.0 ; p<0,001), la dyslipidémie (IC 95% 0,20-0,48 ; p<0,001), l'IMC<18.5 kg/m² (IC 95% 1,17-3,43 ; p=0,012), la coronaropathie (IC 95% 1,10-1,83 ; p=0,007), la fibrillation atriale (IC 95% 1,02-1,88 ; p=0,037), l'anémie (IC 95% 1,37-2,30 ; p<0,001), le syndrome inflammatoire (IC 95% 1,21-2,05 ; p=0,001) et une statine à l'admission à l'hôpital (IC 95% 4,95-10,85 ; p<0,001) (tableau 8).

Tableau 8 : Facteurs associés à LDL-C<70mg/dl dans une analyse multivariée.

Facteurs	Odds Ratio	IC 95%	p
Centre			
Limoges	Référence	Référence	Ref.
Toulouse	0.67	0.52-0.86	0.002
Paris	/	/	/
Bordeaux	0.55	0.34-0.88	0.012
Diabète	1.60	1.24-2.07	<0.001
Dyslipidémie	0.31	0.20-0.48	<0.001
IMC			
≥18.5 and <25 kg/m ²	Référence	Référence	Ref.
<18.5 kg/m ²	2.00	1.17-3.43	0.012
≥25 and <30 kg/m ²	0.85	0.63-1.13	0.260
≥30 kg/m ²	1.13	0.81-1.57	0.465
Coronaropathie	1.42	1.10-1.83	0.007
Nouveau diagnostic d'AOMI	0.77	0.59-1.00	0.053
Fibrillation atriale	1.38	1.02-1.88	0.037
Anémie	1.78	1.37-2.30	<0.001
Syndrome inflammatoire	1.58	1.21-2.05	0.001
Statine à l'admission à l'hôpital	7.33	4.95-10.85	<0.001

* Paris omis en raison de la colinéarité

Estimation du nombre de patients issus du registre COPART pouvant bénéficier d'un traitement par évolocumab, en adaptant les critères FOURIER : parmi les 2520 patients du registre COPART, 369 ont été exclus en raison de données manquantes dans les critères d'exclusion ou d'inclusion de FOURIER (tableau 9). Parmi les 2151 patients évaluable restants, 313 étaient éligibles pour pouvoir bénéficier d'un traitement par évolocumab,

(patients avec tous les critères d'inclusion FOURIER et sans critères d'exclusion FOURIER) soit 14,6% (IC 95% 13,1-16,1).

Tableau 9 : Critère d'inclusion et d'exclusion de l'essai contrôlé randomisé FOURIER, et adaptation des critères d'exclusion et d'inclusion de FOURIER au registre COPART

Critères d'inclusion de FOURIER, comme indiqué dans la conception de l'essai	Critères d'inclusion adaptés sur le registre COPART
Consentement éclairé signé ;	Non applicable à la cohorte COPART.
Homme ou femme ≥40 à ≤85 ans à la signature du consentement éclairé ;	Les informations étaient disponibles dans le registre COPART.
<p>Antécédents de maladie cardiovasculaire cliniquement évidente, comme en témoignent n'importe lequel des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostic d'IDM - diagnostic d'AVC non hémorragique (l'AIT n'est pas considéré comme un AVC pour l'inclusion) - MAP symptomatique, mise en évidence par une CI avec un IPS <0,85, ou une procédure de revascularisation artérielle périphérique, ou une amputation due à une maladie athéroscléreuse ; 	<p>Le registre COPART ne comprend que les patients spécifiquement hospitalisés pour le traitement et la prise en charge de l'AOMI d'origine athéroscléreuse. Peu de patients étaient étiquetés Rutherford classe 0 à l'admission à l'hôpital, mais ils ont subi une revascularisation des membres inférieurs ou une amputation au cours de l'hospitalisation index.</p>
<p>Au moins 1 facteur de risque majeur ou au moins 2 facteurs de risque mineurs ci-dessous :</p> <p><u>Facteurs de risque majeurs (1 requis) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diabète de type 1 ou 2 - âge ≥65 ans lors de la randomisation (et ≤85 ans lors du consentement) - IDM ou AVC non hémorragique dans les 6 mois du screening - antécédent surajouté d'AVC non hémorragique ou d'IDM - tabagisme actif journalier - antécédent de MAP symptomatique (CI avec IPS<0,85, ou procédure de revascularisation artérielle périphérique, ou amputation due à une maladie athéroscléreuse) si éligible par antécédents d'IDM ou d'AVC <p><u>Facteurs de risque mineurs (2 requis) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent de revascularisation coronarienne sans histoire d'IDM - coronaropathie résiduelle avec des sténoses ≥40% dans ≥2 vaisseaux - dernier HDL-C<40 (1.0mmol/l) pour les hommes et <50mg/dl (1,3mmol/l) pour les femmes, avant randomisation 	<p>Le registre COPART ne comprend que les patients spécifiquement hospitalisés pour le traitement et la prise en charge de l'AOMI d'origine athéroscléreuse. Peu de patients étaient étiquetés Rutherford classe 0 à l'admission à l'hôpital, mais ils ont été l'objet d'une revascularisation des membres inférieurs ou une amputation au cours de l'hospitalisation index.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - dernière hsCRP > 2,0 mg/l, avant randomisation - dernier LDL-C \geq 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ou non HDL-C \geq 160 mg/dl (4,1 mmol/l), avant randomisation - syndrome métabolique 	
Dernier LDL-C > 70 mg/dl (3,4 mmol/l) ou non HDL-C \geq 100 mg/dl (2,6 mmol/l) après \geq 2 semaines d'un traitement hypolipémiants stable.	Le nom et la dose de la statine n'étaient pas toujours disponibles dans le registre COPART. Nous avons supposé que les patients traités par statines dans COPART recevaient au moins une dose efficace de l'une des statines répertoriées dans le protocole de l'essai (atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pitavastatine).
Dernier TG \leq 400 mg/dl (4,5 mmol/l), avant randomisation	Les informations étaient disponibles dans le registre COPART.
Critères d'exclusion de FOURIER, comme indiqué dans la conception de l'essai	Critères d'exclusion adaptés sur le registre COPART
Les patients ne devaient pas être randomisés dans les 4 semaines suivant leurs IDM ou AVC, les plus récents ;	Aucune information n'était disponible dans le registre COPART concernant la date d'IDM ou d'AVC avant l'admission à l'hôpital. Mais des informations concernant les IDM ou AVC pendant l'hospitalisation index sont disponibles ;
NYHA 3 ou 4 ou avec une dernière fraction d'éjection ventriculaire < 30%.	Il n'y a aucune mention ni de la fraction d'éjection ni du statut NYHA dans le registre COPART. Nous avons choisi de garder les patients étiquetés « insuffisance cardiaque » au départ ou pendant l'hospitalisation index, car le nombre de ces patients sans autre cause d'exclusion est faible.
AVC hémorragique	Les informations étaient disponibles dans le registre COPART.
Tachycardie ventriculaire incontrôlée ou récidivante	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Chirurgie de revascularisation cardiaque prévue ou nécessaire dans les 3 mois après randomisation	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
HTA non contrôlée (PSA > 180 mmHg ou PDA > 110 mmHg)	Les informations étaient disponibles dans le registre COPART.
Utilisation d'un traitement par inhibiteurs de la CETP (cholesteryl ester transfer protein), de mipomersen ou de lomitapide dans les 12 mois avant la randomisation. Un traitement par fénofibrate devait être stable 6 semaines avant la fin du screening, à une dose appropriée pour la durée de l'étude, les autres thérapies à base de fibrate étaient interdites.	Aucune information n'était disponible dans le registre COPART concernant le traitement par inhibiteurs de la CETP ; nous avons supposé qu'aucun de ce type de patients n'était inclus dans le registre COPART. Nous avons supposé que les traitements par fénofibrate étaient stables.
Utilisation d'un inhibiteur des PCSK9 autre que l'évolocumab ou de l'évolocumab dans les 12 semaines avant le screening final.	Aucune information n'était disponible dans le registre COPART concernant le traitement par inhibiteur des PCSK9, mais les patients COPART ont été inclus entre 2006 et 2015 ;

	nous avons supposé qu'aucun de ce type de patients n'était inclus dans le registre COPART.
Hyperthyroïdie ou hypothyroïdie non traitée ou insuffisamment traitée telle que définie par une TSH < à la normale ou >1,5 fois la normale, respectivement, et des taux de T4 en dehors de la gamme normale.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Insuffisance rénale sévère avec un DFG <20ml/min/1,73m ² à la fin du screening.	Les informations étaient disponibles dans le registre COPART.
Maladie hépatique active ou dysfonction hépatique, définie par : ASAT ou ALAT >3fois a normale, à la fin du screening.	Aucune information n'était disponible dans le registre COPART concernant les ASAT et les ALAT, mais l'insuffisance hépatique était enregistrée.
Bénéficiaire d'une transplantation d'organe majeur	Seules les transplantations rénales et cardiaques ont été enregistrées dans le registre COPART.
Antécédents personnel ou familial de troubles musculaires héréditaires	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
LDL ou plasma aphérese dans les 12 mois avant la randomisation	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Maladie sévère concomitante non cardiovasculaire qui réduirait l'espérance de vie à 3 ans.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART. Nous avons choisi d'exclure les patients étiquetés « cancer » dans le registre COPART.
CK >5 fois la normale à la fin du screening.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Maladie active infectieuse, hématologique, rénal, métabolique, gastro-intestinal ou endocrinienne	Les dysfonctionnements métaboliques et endocriniens, à l'exception du diabète, n'ont pas été enregistrés dans le registre COPART.
Cancer malin (sauf les cancers cutanés autre que les mélanome, carcinomes cervicaux in situ, cancers canaux mammaires in situ, cancers stade 1 de la prostate) dans les 10 dernière années.	Le site, le stade de malignité et la date du diagnostic n'ont pas été enregistrés dans le registre COPART. Nous avons choisi d'exclure les patients étiquetés « cancer » dans le registre COPART.
Les sujets qui ont reçu des médicaments par voie systémique qui ont des interactions majeures connues avec un traitement de fond par statines dans le mois précédant la randomisation ou qui sont susceptibles de nécessiter un tel traitement pendant la période d'étude.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Actuellement inscrit dans un autre dispositif expérimental ou étude de médicament, ou moins de 30 jours depuis la fin d'un autre dispositif expérimental ou étude(s) de médicament, ou autre (s) agent (s) de recherche.	Ne s'applique pas à la cohorte COPART.
Sujet de sexe féminin qui (1) n'utilisait pas une ou des méthodes de contraception acceptables pendant au moins 1 mois avant le dépistage ou (2) n'est pas disposé à	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART. Cependant, les femmes en âge de procréer étaient rares dans le registre COPART.

utiliser une telle méthode pendant le traitement avec le produit expérimental et pendant les 15 semaines supplémentaires après la fin du traitement avec le produit expérimental, sauf si la patiente est stérilisée ou ménopausée.	Nous avons supposé qu'aucune femme enceinte ou allaitante n'était incluse dans le registre COPART et que les femmes en âge de procréer disposaient d'une contraception adéquate.
Les patientes enceintes ou allaitantes, ou qui envisagent de tomber enceinte ou d'allaiter pendant le traitement par le produit expérimental et / ou dans les 15 semaines suivant la fin de traitement avec ce produit expérimental.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART. Cependant, les femmes en âge de procréer étaient rares dans le registre COPART. Nous avons supposé qu'aucune femme enceinte ou allaitante n'était incluse dans le registre COPART et que les femmes en âge de procréer disposaient d'une contraception adéquate.
Sensibilité connue à l'une des substances actives ou à leurs excipients à administrer pendant l'étude.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.
Sujet susceptible de ne pas être disponible pour effectuer toutes les visites d'étude ou procédures requises par le protocole.	Ne s'applique pas à la cohorte COPART.
Antécédents ou preuves de tout autre trouble, état ou maladie cliniquement significatif autre que ceux mentionnés ci-dessus qui, de l'avis de l'investigateur ou du médecin d'Amgen, s'il est consulté, pouvant compromettre la capacité du sujet à donner son consentement éclairé écrit, poser un risque pour la sécurité du sujet ou interférer avec l'évaluation, les procédures ou l'achèvement de l'étude.	Aucune information de ce type n'était disponible dans le registre COPART.

IX. Discussion

A. Objectifs de taux de LDL-C

Dans notre étude uniquement 39,6% des patients avec une AOMI (n=733 ; IC 95% 37,3-41,8) avaient un LDL-C<70mg/dl et 19,1% (IC 95% 17,3-21,0) un LDL-C<55mg/dl en prenant en compte les recommandations de l'ESC 2016 et 2019.

En comparaison, en 2018, Dopheide *et al.*, ont publié une étude observationnelle monocentrique incluant 1109 patients présentant une MAP symptomatique en attente de revascularisation, issus de la base de données du centre cardiovasculaire Suisse, entre janvier 2010 et septembre 2017. Dans cette cohorte, seulement 27% des patients remplissaient les objectifs de LDL-C (<70mg/dl) et 33% pour le non HDL-C (<100mg/dl) selon les recommandations de l'ESC de 2016. Bien qu'il y ait eu une amélioration significative du taux de LDL-C de 2010 à 2017 (LDL-C moyen 110 vs 80mg/dl ; p<0,0001) le nombre de patients situés à l'objectif de LDL-C est resté insuffisant (96).

Chan *et al.*, ont publié en 2020, les résultats d'une étude observationnelle, réalisée au Canada, où 208 patients ont été inclus dont 56,7% atteints de MAP, 37,5% atteints de coronaropathie et 36,5% atteints de diabète. 49,5% avaient des antécédents de dyslipidémie

et 88% des patients étaient traités par statines dont la majorité à une dose d'intensité modérée (n=79, 43,2%) ou élevée (n=101, 55,2%). Cependant, 32,7% des patients n'avaient pas atteint la cible (taux de LDL-C < 2,0 mmol/l ou une réduction ≤ 50% par rapport au taux de base). Parmi les patients n'ayant pas atteint leurs objectifs, 10,3% n'avaient pas exécuté leurs ordonnances de statines au cours des 3 derniers mois. Seuls 12,5% étaient également sous ézétimibe. Dans cette étude a été établie une adhésion sous-optimale aux recommandations des lignes directrices pour la dyslipidémie chez les patients cardiovasculaires à haut risque. (97)

Plus récemment, dans l'étude de Connie *et al.*, parue en 2021, parmi 18 747 patients atteints de MAP ayant des données sur le LDL-C, inclus entre janvier 2015 et septembre 2018, le LDL-C médian au départ était de 91 mg/dl avec seulement 24,5% qui avaient un LDL-C < 70 mg/dl. Dans le sous-groupe traité de manière intensive (statines de haute intensité, statines + ézétimibe, inhibiteur des PCSK9), le LDL-C médian était de 81 mg/dl et 64% avaient un LDL-C de 70 mg/dl. (98)

Au total, que ce soit dans notre étude ou dans celles citées ci-dessus, on observe, qu'un nombre insuffisant de patients atteignent les objectifs recommandés par l'ESC en termes d'objectifs de taux de LDL-C, d'autant plus selon les derniers objectifs publiés par l'ESC/EAS de 2019 à 55 mg/dl

B. Survenue d'évènements cardiovasculaires à 1 an

A un an de la sortie de l'hospitalisation index, seule la fréquence de survenue des MACE diffère de manière significative entre nos deux groupes. Ces résultats renforcent l'hypothèse que l'obtention d'un taux de LDL-C < 70 mg/dl diminue la survenue d'évènements cardiovasculaires, dont les MACE, à un an. En revanche, la fréquence de survenue de MACE, la mortalité toutes causes confondues, cardio-vasculaire et non cardiovasculaire, le nombre d'IDM, d'AVC, d'amputations majeures et de revascularisations de membres, n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Ces résultats qui diffèrent de ceux retrouvés dans la littérature (voir chapitre V p.43), peuvent s'expliquer par le fait que le taux de LDL-C utilisé pour le traitement statistique des données était celui de l'hospitalisation index et non celui du suivi à un an (non disponible), alors que la prescription de statines a évolué dans le temps chez ces patients. Il faut donc les interpréter avec prudence. D'autres facteurs peuvent expliquer ces résultats non significatifs tels que le suivi d'un an trop court, la non prise en compte des évènements survenus durant l'hospitalisation index et la population d'étude restreinte aux patients hospitalisés pour une AOMI.

C. Modalités de prescription des statines

a Traitement à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation

Dans le registre COPART, la prescription de statines a augmenté entre l'admission et la sortie d'hospitalisation de manière significative. Cependant ces modifications thérapeutiques restent toujours insuffisantes. 25,4% des patients n'étaient toujours pas traités par statines à la sortie et moins de 5% bénéficiaient d'ézétimibe, alors que l'ézétimibe est la molécule de choix en deuxième intention lorsque les objectifs ne sont pas atteints.

Dans l'étude de Steenhof *et al.*, 71,3% des patients étaient sous statines avant leurs entrée à l'hôpital et 85,3% l'étaient à leur sortie (ou non, avec une raison acceptable tels qu'une

allergie ou une insuffisance hépatique), parmi les 150 patients atteints de MAP hospitalisés dans un service de chirurgie vasculaire.(99)

Une deuxième étude rétrospective sur dossiers, publiée en 2016, par Thiney *et al.*, a étudié l'évolution des thérapies recommandées chez les patients atteints de MAP au cours d'une hospitalisation en chirurgie vasculaire. Sur 140 patients, 83% avaient une statine à la sortie, contre 73% avant l'admission à l'hôpital ($p=0,001$). (100)

Sigvant *et al.*, ont inclus dans leur cohorte, 66 189 patients avec un diagnostic incident de MAP entre 2006 et 2013 en milieu hospitalier. Lors du suivi, la proportion de patients traités par des statines est passé de 29% une semaine avant le diagnostic incident de MAP à 46% 3 mois après l'hospitalisation.(101)

b Prescription au fil des années

Dans la population COPART, la prescription de statines a augmentée au fil des années, passant de 75% en 2006 à 93,1% en 2015. Nous pouvons tous de même encore améliorer nos pratiques. Des résultats avec une tendance similaire sont décrits ci-dessous :

Feringa *et al.*, est l'une des premières équipes à avoir étudié l'évolution de la prescription des statines dans le temps chez les patients atteints de MAP. Au cours du suivi la prescription de statines avait augmenté de manière significative entre 1983 et 2005 : [1983 - 1989] = 13% ; [1990 – 1994] = 14% ; [1995 - 1999] = 26% ; [2000 – 2004] = 32% ($p<0,001$), dans leur cohorte de 2420 patients.(63)

Kumakura *et al.*, a ensuite étudié une cohorte prospective monocentrique de 1107 patients atteints de claudication intermittente de novo. Au total seulement 52,8% soit 584 patients étaient traités par statines. Cependant la prévalence de l'utilisation des statines répartie en cinq périodes de 5 ans a montré une augmentation significative de l'utilisation avec le temps ($p<0,001$): [1990 - 1994] = 13,5% ; [1995 - 1999] = 24,6% ; [2000 - 2004] = 38% ; [2005 - 2009] = 78,7% ; [2010 – 2014] = 89,5%.(28)

Londero *et al.*, retrouvaient aussi une augmentation de la prescription des statines au cours du suivi de 13 075 atteints de MAP ayant subi une première amputation majeure en raison de leur MAP : au total 29% (3790) des patients étaient traités par statines mais sa prescription a augmenté entre 1997 et 2014 ([1997 - 2002] = 5% (233) ; [2003 - 2006] = 31,8% (1387) ; [2009 - 2014] = 54,3 (2170) $p<0,001$). (102)

Søgaard *et al.*, ont observé, entre 2000 et 2016, parmi 32 911 patients ayant subi une revascularisation pour une MAP symptomatique l'incidence cumulée de l'utilisation des statines. En 2000-2004 elle était de 36,2%, en 2005-2008 de 76,4% et de 77,1% en 2013-2016. Il est intéressant de noter que plus de 90% des patients déjà traités par statines ont récupéré en pharmacie leurs statines dans les 180 jours suivant la procédure de revascularisation, contrairement, aux patients débutant un traitement par statines au cours de leur hospitalisation dont moins de 50% avaient récupéré leur traitement.(103)

c Prescription de statines de forte intensité

Dans notre étude, nous n'avions pas accès à l'intensité du traitement par statines, mais d'autres études retrouvent, en plus du faible pourcentage de prescription de statines, elles sont souvent de faible intensité ou intermédiaire, contrairement à ce qui est recommandé pour les patients en prévention secondaire (statines de forte intensité).

Dans la cohorte de Raymond Foley *et al.*, 68,9% des 909 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une angiographie et/ou d'une intervention endovasculaire étaient traités par statines, et seulement 13,6% avec une statine de forte intensité, en accord avec les recommandations.(31)

O'Donnell *et al.* ont étudié une cohorte rétrospective de patients en ICM ayant subi une procédure de revascularisation pour la première fois entre 2005 et 2014, soit 1019 revascularisations de membres chez 931 patients. Dans l'ensemble, 77% des patients de la cohorte est sortie d'hospitalisation sous statines, mais seulement 35% se sont vu prescrire une statine de forte intensité. Les patients sortant avec une statine de forte intensité présentaient des taux préopératoires plus élevés d'utilisation de statines, de coronaropathie, d'insuffisance rénale chronique, d'AVC, de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque congestive et de pontage coronarien. La prescription d'une statine de forte intensité était associée à une mortalité plus faible (HR 0,77; IC 95% 0,60-0,99; p=0,04) et un taux de MALE inférieur (HR 0,71; IC 95% 0,51-0,97; p=0,03).(38)

Saratzis *et al.*, rapportaient dans leur étude seulement 11,1% de patients (soit 49 des 440 atteints de MAP inclus), traités par statines de forte intensité avec un de LDL-C moyen à 27mg/dl (1,1mmol/l).(104)

Dans la cohorte d'Arya *et al.*, parmi 115 647 patients atteints d'AOMI, 38,8% été traités par statines d'intensité faible à modérée et 12,4% par statines d'intensité élevée au moment du diagnostic d'AOMI. L'utilisation de statines de haute intensité était plus faible chez les patients atteints uniquement d'AOMI (6,4%) par rapport aux patients avec une maladie coronarienne ou carotidienne associée (18,4%). Les statines de haute intensité avaient un bénéfice plus significatif (p<0,001) sur la réduction de la mortalité (30% ; HR 0,74 ; IC 95% 0,70–0,77) et sur la réduction du taux d'amputation (39% ; HR 0,67 ; IC 95% 0,61-0,74) versus le groupe traité uniquement par antiplaquettaire.(50)

Khariton *al.*, ont étudié l'intensification du traitement par statines, définie comme le passage d'un traitement par statines d'intensité faible ou un patient sans statine, à un traitement par statines d'intensité modérée ou forte, dans la cohorte prospective et multicentrique PORTRAIT (Patient-Centered Outcomes Related to Treatment Practices in Peripheral Arterial Disease : Investigating Trajectories). Parmi 1144 patients, 810 (70,8%) étaient initialement sous statines d'intensité modérée à forte selon les recommandations de l'AAH/ACC de 2013, contre 334 (29,2%) qui ne l'étaient pas (pas de statine (n=281) ou statines de faible intensité (n=53)). Parmi ces 334 patients, 103 (30,8%) ont bénéficié d'une intensification de traitement après évaluation des symptômes d'AOMI. Les patients qui présentaient des symptômes typiques d'AOMI bénéficiaient plus d'une intensification de traitement (OR 3,74; IC 95% 1,23-11,41) tandis que les patients plus âgés avaient une probabilité d'intensification plus faible (OR 0,60 / décennie; IC 95% 0,41-0,88).(105)

Parmi les 691 patients atteints de MAP de l'étude observationnelle de Dopheide *et al.*, 73% étaient traités par statines initialement, puis au cours du suivi, la prescription de statines a augmenté à 81% ($p < 0,0001$) entre 2010 et 2017. Les doses de statines, normalisées à 40 mg de simvastatine, pour permettre la comparaison entre les molécules, ont augmenté de 50 à 58 mg / jour ($p < 0,0001$), et ont été mise en parallèle avec une diminution moyenne du LDL-C de 97 à 82mg/dl ($p < 0,0001$). La proportion de patients recevant une statine de haute intensité a aussi augmenté au cours du suivi de 38 à 62% ($p < 0,0001$). Ces données ont été mise en relation avec la mortalité chez ces patients, et retrouvent que les patients qui n'avaient jamais reçu de statines avaient un taux de mortalité significativement plus élevé (31%) que les patients sous statines depuis le début du suivi (13%) ou ayant bénéficié de l'introduction d'une statine (8% ; $p < 0,0001$). Les patients sous statines à forte intensité avaient une plus faible mortalité de 9%. Les patients qui avaient arrêté le traitement par statines ou réduit la dose avaient une mortalité plus élevée (34% et 20%, respectivement ; $p < 0,0001$). Ces données suggèrent que l'observance du traitement par statines est associée à une réduction de la mortalité chez les patients atteints de MAP. (106)

d Statines versus IEC/ARA2 et antiagrégants plaquettaires

Les statines font partie de la trithérapie des patients atteints de maladie athéromateuse avec les antiagrégants plaquettaires et les IEC ou ARA2. Dans la population COPART, la prescription de la trithérapie anti-athéromateuse augmente de manière significative entre l'admission et la sortie de l'hospitalisation index, pour les patients avec un LDL-C \geq 70mg/dl. Cependant à la sortie, les statines (74,6%) restent moins bien prescrites que les antiagrégants plaquettaires (84,3%) mais plus que les IEC ou ARA2 (62,4%).

On retrouve des résultats similaires dans l'étude de Montminy *al.*, ou parmi 362 patients présentant une MAP, 300 (82,9%) patients avaient une prescription d'antiplaquettaires contre 264 (72,9%) de statines et 246 (68%) d'IEC ou d'ARA2.(107)

De même dans l'étude de Zeymer *et al.*, réalisée à partir d'une analyse en sous-groupe de la cohorte allemande du registre REACH, les patients avec une MAP et une coronaropathie étaient traités de manière significativement plus intensive en ce qui concerne les agents antithrombotiques (97,1% contre 88,8%), les statines (80,2% contre 51,6%) et les IEC / ARA2 (75,6% contre 61,1%) que les patients atteints de MAP seulement et on retrouvait aussi dans les 2 groupes, que les statines étaient moins prescrites que les antiplaquettaires mais plus que les IEC/ARA2.(108)

e Effets indésirables des statines

Les effets indésirables des statines reviennent souvent comme cause principale de non-observance des statines, alors que ces effets indésirables sont rares, souvent surestimés et le bénéfice pour le patient reste plus important comme le montre les études ci-dessous.

Dans l'étude randomisée, de 2002, de l'*Heart Protection Study Collaborative group*, par Collins *et al.*, ou 20 536 patients britanniques atteints de maladie cardiovasculaire ont été randomisés pour recevoir 40 mg de simvastatine ou un placebo, sur une période de 5 ans, des symptômes musculaires ont été observés chez 6 à 7% des participants mais sans aucune différence significative entre les patients au groupe simvastatine et ceux sous placebo. À la

fin de l'étude, 32,9% des personnes sous simvastatine et 33,2% sous placebo avaient signalé des douleurs musculaires au moins une fois. Sur le plan des enzymes hépatiques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à l'élévation des ALAT. (22)

Une revue de la littérature, publiée dans le Lancet en 2007 par Jane Armitage, a étudié l'innocuité des statines dans la pratique clinique. Les effets indésirables de certaines statines sur les muscles, tels que la myopathie et la rhabdomyolyse, sont rares aux doses standard, et ceux sur le foie, tels que l'augmentation des transaminases, sont inhabituels. Les myopathies ou les douleurs ou faiblesse musculaire avec des taux sanguins de CPK à plus de dix fois la LSN surviennent généralement chez moins d'un patient sur 10000, recevant des doses standard de statines. Cependant, ce risque varie entre les statines et augmente avec l'utilisation de doses plus élevées et l'association à des médicaments entraînant de interactions (fibrates, molécules métabolisées par le CYP450) ainsi que chez certains patients (insuffisants rénaux et/ou hépatiques, ≥ 80 ans). Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt de l'utilisation des statines, conduisant généralement à un rétablissement complet. Des augmentations asymptomatiques des concentrations de transaminases hépatiques peuvent survenir avec toutes les statines, mais elles ne sont pas clairement associées à un risque accru de maladie hépatique. L'effet sur les transaminases semble dépendre de la dose de statines, et les effets sur d'autres enzymes hépatiques et la bilirubine apparaissent avec des doses plus élevées. Pour la plupart des patients, la prescription de statines est bien tolérée, et le bénéfice potentiel majeur sur les maladies cardiovasculaires est supérieur aux risques de survenue d'effets indésirables. (109)

Bair *et al.*, ont étudié, l'intolérance aux statines chez les adultes avec une maladie athéromateuse. Les patients ont été suivis pendant 3 ans ou jusqu'à leur décès. Sur les 48 997 patients évalués, 3049 (6,2%) ont été documentés avec intolérance aux statines. Le nombre de jours moyens entre le moment où une statine a été prescrite pour la première fois et le diagnostic de d'intolérance était de 406 jours. Dans cette étude, le prédicteur clinique identifié le plus fort d'une intolérance aux statines était le sexe féminin (OR=1,47 ; $p < 0,0001$). De nombreux facteurs de risque cardiovasculaires standards étaient également associés à une intolérance aux statines (HTA, dyslipidémie, tabagisme, insuffisance rénale ...), suggérant que les patients souffrant de comorbidités multiples sont plus susceptibles d'être vulnérables. (110)

Wood *et al.*, ont publié en 2020 les résultats d'une étude randomisée, en double aveugle, pour étudier les effets indésirables des statines. 60 patients qui avaient précédemment interrompu un traitement par statines en raison d'effets indésirables survenus dans les 2 semaines suivant le début du traitement ont été inclus dans l'essai. Les scores des symptômes allaient de 0 (aucun symptôme) à 100 (pires symptômes imaginables). Parmi les 60 patients, l'intensité moyenne des symptômes était de 8,0 pendant les mois sans comprimés (IC 95% 4,7-11,3), de 15,4 pendant les mois de placebo (IC 95% 12,1-18,7 ; $p < 0,001$ pour la comparaison avec les mois sans comprimés), et 16,3 pendant les mois statines (IC 95% 13,0-19,6 ; $p < 0,001$ pour la comparaison avec les mois sans comprimés et $p = 0,39$ pour la comparaison avec les mois placebo). Six mois après la fin de l'essai, 30 des patients (50%) avaient redémarré avec succès les statines et 4 prévoaient de le faire. (111)

Ces études mettent en évidence un effet nocebo des statines dont on est obligé de tenir compte vis-à-vis des patients. L'une des solutions envisagée est de diminuer la posologie

de la statine et préférer une stratégie d'association avec de l'ézétimibe, plutôt que la prescription d'une posologie maximale, stratégie déjà utilisée pour l'HTA.

f Solutions pour améliorer l'observance du traitement par statines

Une revue de la littérature, publiée par Vonbank *et al.* (112) retrouvait plusieurs causes à la non-observance des traitements hypolipémiants dont la prise journalière de médicaments sur le long terme, les effets indésirables fréquemment exagérés par les médias, la surestimation de l'incidence vraie des myopathies favorisées par la prise de statines, le risque de développer un diabète même si le bénéfice des statines est plus important en termes de diminution de risque cardiovasculaire. A partir de ces constats, ils ont pu proposer des recommandations pour améliorer l'observance des patients :

- Une prise en charge personnalisée avec plusieurs interventions de plusieurs acteurs de santé ;
- Une information sur la pathologie du patient, sur le traitement, sur les bénéfices/risques en utilisant des outils pédagogiques (vidéos, applications...) ;
- Encourager les patients à jouer un rôle actif dans prise en charge et les aider à se fixer des objectifs (éducation thérapeutique). Ces objectifs doivent être réalistes, réalisables et individualisés ;
- Planifier un suivi régulier ;
- Impliquer le patient mais aussi son entourage.

Les recommandations de l'ESC 2019 ont aussi proposé des méthodes pour améliorer l'observance des statines (1) :

- Explorer la motivation et identifier l'ambivalence du patient. Peser le pour et le contre du changement, évaluer et renforcer l'auto-efficacité et la confiance. Éviter les discussions circulaires.
- Établir une alliance avec le patient et sa famille.
- Impliquer le partenaire, les autres membres du ménage ou le soignant qui peuvent avoir une influence sur le mode de vie du patient.
- Utiliser la méthode OARS (questions ouvertes, affirmation, écoute réfléchie, résumé lors de la discussion sur les changements de comportement.
- Adapter les conseils à la culture, aux habitudes et à la situation de chaque patient.
- Utiliser la définition d'objectifs SMART (négociez des objectifs de changement qui sont spécifiques, mesurables, atteignables, réalistes et opportuns).
- Faire le suivi des objectifs et enregistrer les progrès sur un dossier partagé.

L'adhérence est meilleure si :

- Avant le traitement, le patient est convaincu que le traitement est utile, le patient a confiance dans le prescripteur et le patient a pris part à la décision.
- Après l'initiation du traitement, le traitement est facile à prendre (pilulier, 1 comprimé par jour...), le traitement marche, il n'y a pas ou peu d'effets indésirables, le patient a le soutien de ses proches, le patient va bien (la dépression et le stress augmente le risque de non compliance), le traitement devient une habitude.

D. Facteurs associés à l'obtention de l'objectif thérapeutique (LDL-C<70mg/dl)

- a Patients atteints de MAP seule versus patients avec MAP associée à d'autres facteurs de risque ou maladies cardiovasculaires

Dans notre étude, nous avons mis en évidence par l'analyse multivariée, que les patients avec un LDL-C<70mg/dl étaient significativement associés à la présence d'une coronaropathie et/ou d'une fibrillation atriale, d'une HTA, d'un diabète, d'une dyslipidémie, d'un IMC<18.5 kg/m², d'une anémie, d'un syndrome inflammatoire et d'une statine à l'admission à l'hôpital. Cette association entre un meilleur traitement hypolipémiant ou de meilleurs taux de LDL-C chez les patients avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou d'autres pathologies tels qu'un IDM, un AVC ou une fibrillation atriale est retrouvée dans les études suivantes :

Subherwal et al, ont identifié 3 groupes de patients : MAP seule (n=34160), MAP avec coronaropathie (n=9570) et coronariens seule (n=154183) et étudié la prescription des statines au cours du temps. Dans les trois groupes la prescription des statines a augmenté temporellement : pour la MAP seule elle a été multipliée par 6 de 2000 à 2007 (9% à 56% ; p<0,0001). L'utilisation de statines dans les 3 mois suivant le diagnostic était plus élevée dans le groupe MAP avec coronaropathie (48%) et coronariens seuls (51%) que dans le groupe MAP seul (33%). L'utilisation des statines à 18 mois pour les deux groupes MAP seule et avec coronaropathie est restée modeste et inférieure par rapport aux patients uniquement coronariens (40% contre 52%). Les différences dans les taux d'utilisation de médicaments cardio-protecteurs entre le groupe coronarien seul et le groupe MAP seul se sont réduites avec le temps. Pour les statines, la différence entre les 2 groupes est passée de 22% en 2000 à 9% en 2007.(113)

L'étude de Sigvant *et al.*, portait sur une cohorte rétrospective suédoise, de 66 189 patients avec un diagnostic incident de MAP en milieu hospitalier. 40 136 avaient une MAP primaire, 16 786 avaient une MAP avec une maladie coronarienne, 5803 une MAP avec un AVC ischémique et 3464 une MAP avec une coronaropathie et un AVC ischémique. Dans l'ensemble, par rapport aux autres populations de patients, celle atteinte de MAP seule avait reçu moins d'antiplaquettaires, de statines et d'IEC/ARA2 à la sortie d'hospitalisation, alors que la population MAP avec coronaropathie a été le plus intensément traitée. Le traitement par statines était prescrit chez 48,1% de la population MAP primaire, 67,7% de la population MAP et coronaropathie, 46,4% de la population MAP et AVC ischémique, 61% de la population MAP, coronaropathie et AVC ischémique, soit dans 53,6% de la population totale.(101)

L'étude d'O'Donnell *et al.*, sur une cohorte rétrospective de patients avec ICM ayant subi une procédure de revascularisation pour la première fois entre 2005 et 2014 retrouvait que les patients sortant d'hospitalisation avec une statine de forte intensité présentaient des taux plus élevés d'utilisation de statines préopératoire, de coronaropathie, d'insuffisance rénale chronique, d'AVC, de fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque congestive et de pontage coronarien.(38)

On retrouvait des résultats similaires dans l'étude de Chen *et al.*, où l'utilisation des statines dans le groupe MAP avec coronaropathie associée était de 85% (n=385) contre 67%

(n= 282) dans le groupe MAP seule (p=0,0001). De plus ces résultats se confirmaient dans les sous-groupes ICM et CI avec ou sans coronaropathie associée (p=0,0001).(114)

Meltzer *et al.*, dans leur étude rétrospective de 1030 patients atteints de MAP, montraient que les statines étaient prescrites chez 59% des patients en préopératoire. La prescription des statines était plus élevée chez les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, y compris l'hypertension [1,14 (1,02-1,27) ; p=0,02], et la coronaropathie avec ou sans revascularisation cardiaque antérieure [1,22 (1,13-1,31) ; p<0,0001].(115)

Dans l'étude de Colantonio *et al.*, parmi 943232 patients atteints de MAP, de coronaropathie ou de maladie cérébro-vasculaire, la prescription de statines était plus faible chez les patients atteints d'AOMI uniquement (33,9%) par rapport à ceux atteints de maladie cérébro-vasculaire uniquement (43,0%) ou de coronaropathie uniquement (51,7%). Les résultats étaient similaires pour l'utilisation de statines d'intensité forte. Malgré un risque élevé d'événements cardiovasculaires, les patients atteints d'AOMI étaient moins susceptibles de prendre une statine que ceux atteints de coronaropathies ou de maladie cérébro-vasculaire.(116)

Les résultats de ces études confirment que les patients atteints de MAP avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou d'autres antécédents d'événements cardiovasculaires ont un meilleur suivi avec des traitements plus agressifs, en accord avec les recommandations actuelles.

b Centres et prescripteurs

L'analyse statistique multivariée de notre étude mettait en évidence un effet centre, les patients pris en charge à Limoges avaient plus souvent un LDL-C<70mg/dl qu'à Toulouse ou Bordeaux. On peut donc supposer que les populations mais aussi les pratiques peuvent être différentes d'un centre à un autre.

Lowenstern *et al.*, ont évalué l'association des connaissances, des croyances et des préoccupations de cliniciens avec la gestion des lipides après la publication des recommandations de 2013 de l'*American College of Cardiology / American Heart Association* sur le cholestérol aux Etats-Unis. 774 cliniciens (48,8% cardiologues, 3,1% endocrinologues, 30,2% médecins traitants et 13,4% non certifiés par le conseil) ont répondu à une enquête. Dans l'ensemble, 63,9% des cliniciens ont répondu à au moins 3 des 4 scénarios hypothétiques en concordance avec les recommandations de 2013, 88,4% ont déclaré croire aux bénéfices des statines et 15,4% ont exprimé des inquiétudes quant à l'innocuité des statines. La croyance au bénéfice des statines était plus répandue chez les cardiologues (p=0,009) et chez les médecins pratiquant depuis plus de 10 ans (p=0,003). Les préoccupations concernant la sécurité des statines étaient plus élevées chez les non-cardiologues (p=0,001) et les cliniciens en milieu universitaire (p=0,02). Il n'y avait pas de différence significative quant à la connaissance des recommandations entre les cardiologues et les autres praticiens, de même entre les médecins universitaires et les autres. La connaissance des recommandations n'était pas associée à une différence dans l'utilisation des statines et l'atteinte d'un taux de LDL-C<100mg/dl. Cependant les patients soignés par

des cliniciens préoccupés par la sécurité des statines étaient significativement moins susceptibles d'avoir un LDL-C<100mg/dl ($p=0,001$ en analyse multivariée).(117)

Bhatt *et al.*, ont étudié, à partir de la cohorte REACH (Réduction of Atherothrombosis for Continued Health), l'utilisation des statines, dans 44 pays chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires. Les patients étaient généralement sous-traités en statines (69,4%), en particulier les patients atteints de MAP (64,2%), par rapport aux patients coronariens (76,2%). L'utilisation des médicaments variait selon la géographie ; par exemple, l'utilisation des statines était la plus faible au Japon (44,6%), contre 69,9% pour l'Europe de l'Ouest et 76,9% pour l'Amérique du Nord. Cependant, dans toutes les régions géographiques, la proportion de patients atteignant les objectifs de cholestérol n'était pas optimale. Il y avait également une variation dans l'utilisation des médicaments par les patients selon la spécialité du médecin prescripteur. Par exemple, les cardiologues prescrivent plus de statines que autres spécialités médicales.(118)

Il est important de former les médecins à la prescription des statines, car on retrouve dans les études que celle-ci diffère selon la spécialité du médecin mais aussi de ses croyances, de sa région d'origine et ces facteurs peuvent agir sur la prescription des statines et les objectifs de LDL-C que les patients doivent atteindre.

c Homme versus femme

Dans notre population d'étude, les patients avec un LDL-C<70mg/dl comprenait plus d'hommes que le groupe avec un LDL-C≥70mg/dl. On retrouve dans plusieurs autres études que le traitement par statines est plus prescrit chez les hommes que chez les femmes.

L'étude de Mahtta *et al.*, comparait le taux de prescription des statines et l'observance, chez les patients atteints d'AOMI et de maladie cérébro-vasculaire en fonction du sexe. Les femmes atteintes d'AOMI avaient des taux de prescription inférieurs de statines (68,5% vs 78,7% ; OR 0,68 ; IC 95% 0,62-0,75), de statines de haute intensité (21,1% vs 23,7% ; OR 0,88 ; IC 95% 0,79–0,97) et une plus faible observance aux statines (34,6% contre 45,5% ; OR 0,75 ; IC 95% 0,69-0,82) par rapport aux hommes. Des disparités similaires ont été observées chez les patients avec une maladie cérébro-vasculaire. Les causes suggérées de ces disparités étaient la perception erronée des maladies cardiovasculaires chez les femmes avec une inertie thérapeutique accrue ainsi que la notion d'état de protection préménopausique contre le risque athéroscléroseux, négligeant ainsi leur véritable risque athérosclérotique.(119)

Peters *et al.*, retrouvaient dans leur étude rétrospective, de patients atteints de MAP, que les femmes avaient un taux plus faible de prescriptions de médicaments hypolipémiants (52,4% contre 59,9% ; aOR 0,87 ; IC 95% 0,85-0,90), alors qu'elles recevaient plus souvent des antihypertenseurs (86,7% contre 84,1% OR 1,10 ; IC 95% 1,05-1.16) par rapport aux hommes.(120)

Makowski *et al.* ont analysé 42 197 patients atteints d'AOMI avec une CI (Rutherford grade 1 à 3), inclus entre 2014 et 2015 et suivi pendant 5 ans. Ils retrouvaient que la prescription de statines était moins fréquente chez les femmes par rapports aux hommes

(45,9% vs 50,3% ; $p < 0,001$). Il en était de même pour les anti-agrégants plaquettaires (30,2% vs 35,8% ; $p < 0,001$). (121)

d Ischémie chronique versus claudication intermittente

Sur le plan de l'AOMI, les patients avec un LDL-C < 70 mg/dl avaient des stades plus graves d'AOMI (Rutherford 5 et 6, ischémie critique de membres, gangrène) avec plus de première amputation que les patients avec un LDL-C \geq 70 mg/dl ou l'AOMI est plus souvent un diagnostic initial lors de l'hospitalisation index avec une symptomatologie moins importante. Ces résultats peuvent s'expliquer, par le fait que les patients déjà connus artériopathes étaient traités de manière plus intensive que ceux diagnostiqués de novo. Cependant dans les études ci-dessous les patients au stade CI étaient mieux traités par statines que les patients en ICM.

Vogel *et al.*, retrouvaient dans leur étude rétrospective de 22954 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une revascularisation des membres inférieurs, 11 619 patients traités par statines avant la revascularisation. Les patients atteints de claudication utilisaient plus fréquemment des statines avant la chirurgie (59,3%) que les patients souffrant de douleurs au repos (48,9%) ou d'ulcères / gangrène (45,1% ; $p < 0,0001$).

Montminy *et al.*, dans leur étude, sur 362 patients présentant une MAP, les statines étaient plus prescrites lorsqu'ils étaient au stade de claudication par rapport aux patients en ischémie critique (OR 0,25 IC 95% 0,14–0,44; $p < 0,0001$). (107)

L'étude de Sigvant *et al.*, ont étudié 18 742 patients atteints de MAP ayant bénéficié d'une revascularisation. Un traitement par statines était prescrit à 59,8% des patients totaux, à 72,5% des patients avec une CI et à 52,4% des patients en ICM, à l'admission pour revascularisation. Malgré une prescription moins importante chez les patients en ICM, l'utilisation des statines a augmenté dans les 2 groupes à 12 mois, de 73 à 77% chez les patients en CI et de 52 à 61% chez les patients en ICM. (30)

D'autres études sont nécessaires pour expliquer ces différences entre la prescription de statines et le taux de LDL-C chez les patients en CI et en ICM.

X. Limitations

Cette étude présente plusieurs limitations. De nombreux patients ont été exclus en raison d'un manque de données sur le bilan lipidique à l'entrée de l'hospitalisation index. Il s'agit d'une étude observationnelle et non d'un essai randomisé, les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Bien que nous ayons utilisé des scores de propension, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que des variables non contrôlées auraient pu affecter les résultats. Bien qu'il s'agisse d'une étude multicentrique avec la plus importante cohorte de patients hospitalisés atteints d'AOMI en France, il y avait une proportion significative de cas sévères, et les patients traités en ambulatoire n'étaient pas pris en compte. Ainsi le risque cardiovasculaire de la cohorte pourrait être supérieur au risque des patients non hospitalisés et nous ne pouvons pas généraliser les résultats à tous les patients atteints d'AOMI.

Notre objectif principal prenait en compte les recommandations de l'ESC 2016 avec un objectif de LDL-C < 70 mg/dl cependant, depuis 2019, les critères se sont intensifiés chez les patients à très haut risque cardiovasculaire, y compris ceux atteints de MAP, avec une cible

actuelle recommandée de taux de LDL-C<55mg/dl. De plus notre cohorte comprenait des patients inclus avant 2016, avec des objectifs de LDL-C<100mg/dl chez les patients à très haut risque cardiovasculaire.

Le fait de ne pas avoir de bilan lipidique à un an, nous empêche de savoir si les évolutions thérapeutiques pendant l'hospitalisation améliorent les objectifs en termes de LDL-C et entraîne un biais important sur les résultats en termes de MACE, de mortalité toutes causes confondues, cardiovasculaires et non cardiovasculaire, d'IDM, d'AVC, de MALE, d'amputation majeure et de revascularisation de membres.

De plus nous n'avons pas le détail des intensités de traitements des statines, ce qui nous empêche d'évaluer totalement les possibilités thérapeutiques envisageables chez les patients avec un LDL-C>70mg/dl.

Nos données ne nous permettaient pas d'évaluer le suivi des MACE, de la mortalité toutes causes confondues, cardiovasculaires et non cardiovasculaire, des IDM, AVC, MALE, taux d'amputation majeure et revascularisation de membres que sur 1 an et il serait intéressant d'évaluer ces objectifs sur une plus longue durée.

XI. Perspective d'avenir : l'évolocumab

Malgré l'efficacité non négligeable de ces traitements, comme expliqué en première partie, leur prix reste conséquent et des critères d'éligibilité stricte sont nécessaires. Parmi les 2520 patients du registre COPART, 313 (14,6%) étaient éligibles à la prescription d'anti-PCSK9 selon les critères FOURIER (patients avec tous les critères d'inclusion FOURIER et sans critères d'exclusion FOURIER).

En 2017, Cannon *et al.*, ont évalué le pourcentage de patients atteints de maladie cardiovasculaire athéromateuse qui étaient susceptibles de bénéficier d'un inhibiteur des PCSK9 via un modèle de simulation, à partir d'une cohorte de 105 269 aux États-Unis. Des algorithmes d'intensification du traitement hypolipémiant ont été réalisés par étapes chez ceux avec des niveaux de LDL-C \geq 70mg/dl. : introduction d'atorvastatine 20 mg, puis augmentation à 80 mg, puis association avec de l'ézétimibe et ajout de alirocumab 75 mg puis 150 mg. Dans la cohorte de simulation, avant l'intensification du traitement, 51,5% utilisaient des statines en monothérapie et 1,7% des statines et de l'ézétimibe. Seulement 25,2% avaient atteint un taux de LDL-C<70mg/dl. Après l'intensification du traitement, 99,3% pourraient atteindre un taux de LDL-C<70mg/dl, dont 67,3% avec des statines en monothérapie, 18,7% avec des statines et de l'ézétimibe et 14% avec un inhibiteur supplémentaire des PCSK9. Un grand écart existe entre les recommandations et la pratique actuelle concernant les traitements hypolipémiants. Dans ce modèle qui suppose l'absence d'intolérance et une adhérence totale, l'intensification du traitement oral pourrait atteindre un taux de LDL-C<70mg/dl chez la plupart des patients, avec seulement un pourcentage faible nécessitant un inhibiteur de PCSK9.(122)

Un autre modèle de simulation a été publié par Virani *et al.*, utilisant une cohorte d'anciens combattants atteints de maladies cardiovasculaires athéromateuses. 631855 patients âgés de 40 à 85 ans ont été identifiés et parmi eux, 154 823 (24,5%) patients répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion de FOURIER. 3 scénarios cliniques pour modéliser l'évolution de l'éligibilité à l'évolocumab (sur la base d'une réduction du LDL-C à <70mg/dl) ont été utilisés. Au total, environ un quart des vétérans américains âgés de 40 à 85 ans atteints de maladies cardiovasculaires seraient admissibles à l'évolocumab en utilisant les critères de l'essai FOURIER. Cependant, environ la moitié de ces patients éligibles ne

recevaient pas de statines de haute intensité. L'augmentation du traitement standard pourrait conduire à des économies significatives en diminuant l'éligibilité à l'évolocumab de $\approx 20\%$ avec les statines de haute intensité, de 50% avec l'ajout d'ézétimibe, ou de $\approx 60\%$ avec la combinaison de statines de haute intensité et ézétimibe.(123)

Ko *et al.*, avaient pour objectif dans leur étude publiée en 2018 d'estimer l'éligibilité, les résultats cliniques et l'impact budgétaire de l'adoption des anti-PCSK9 dans un grand système de santé. L'éligibilité aux anti-PCSK9 a été déterminée sur la base de la définition de l'essai FOURIER. Sur les 2,4 millions d'individus inclus, $5,3\%$ (130 033 patients) avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire athéromateuse. Ils ont estimé que $2,7\%$ (67 504 patients) de la population générale et $51,9\%$ des patients atteints de maladies cardiovasculaires athéromateuse seraient éligibles à un traitement par anti-PCSK9 après application des critères FOURIER. L'adoption d'un traitement par anti-PCSK9 chez tous les patients éligibles atteints de maladie cardiovasculaire athéromateuse devrait réduire les taux d'événements du critère principal (composite de décès cardiovasculaire, d'IDM, d'angor instable, d'AVC, ou de revascularisation coronarienne) de $1,8\%$ après 3 ans. Malgré une réduction des coûts de 43,9 millions de dollars en terme d'événements cardiovasculaires, l'adoption des anti-PCSK9 aurait un impact budgétaire net de 1,5 milliard de dollars sur 3 ans. Les bénéfices potentiels des anti-PCSK9 variaient considérablement d'un sous-groupe à l'autre (AVC, IDM, taux de LDL-C etc.), la plus grande réduction du risque absolu étant estimée à $4,3\%$ à 3 ans chez les patients atteints de MAP (n=5601) avec un nombre de patients à traiter de 23 pour diminuer d'un événement. Dans ce sous-groupe de 5 601 patients, l'impact budgétaire de l'adoption du traitement était de 116 millions de dollars.(124)

La rentabilité et la valeur économique des inhibiteurs de la PCSK9 ont été évaluées à l'aide de modèles de simulation. (125,126)

Avant 2019, ou le prix annuel d'un traitement par évolocumab été $>$ à 8000 \$/an, aucun des modèles publiés ne rapportait une « bonne valeur » soit <50000 \$ par QALY ajoutée (années de vie ajustées sur la qualité), et pratiquement tous indiquaient une « faible valeur » (≥ 150000 \$ par QALY ajoutée). Tous les modèles prévoyaient un coût à vie plus élevé lié à l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9 car le coût dépassait les économies réalisées grâce à la prévention des événements cardiovasculaires. Par rapport au traitement par statines pour la prévention secondaire, les inhibiteurs de la PCSK9 avaient des ratios coût - efficacité supplémentaires de 141700 \$ à 450000 \$ par QALY ajoutée.

Deux recommandations étaient tous de mêmes sorties :

- Quel que soit le prix, la valeur économique des inhibiteurs des PCSK9 serait améliorée en limitant leur utilisation aux patients à très haut risque d'événements cardiovasculaires.
- La relation inverse entre l'amélioration de la survie et le rapport coût / efficacité différentiel indiquait que la valeur économique des inhibiteurs de la PCSK9 serait améliorée en sélectionnant des patients à risque plus élevé, ou en modifiant le seuil de LDL-C pour la prescription des anti-PCSK9 après optimisation des autres traitements.

En 2019, une nouvelle analyse coût-efficacité, publiée par Fonarow *et al.*, comparait l'évolocumab ajouté au traitement de fond standard par rapport au traitement de fond standard seul chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athéromateuse à très haut risque, en se basant sur les recommandations 2018 ACC / AHA et la réduction du prix de l'évolocumab à 5850\$/an en octobre 2018. A ce moment-là la prescription d'évolocumab était associé à une

augmentation des coûts mais aussi à de meilleurs résultats lorsqu'il était ajouté au traitement de fond standard. Les coûts différentiels variaient de 22 228 \$ à 3 411 \$, selon le niveau de risque variable au sein de la population définie. Les QALY ajoutées allaient de 0,39 à 0,44. Les ratios coût-efficacité supplémentaires variaient de 56 655 \$ à 7667 \$ par QALY ajoutée. Pour une gamme de taux d'événements cardiovasculaires de référence chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athéromateuse à très haut risque, les ratios coût-efficacité supplémentaires étaient inférieurs aux seuils de consentement à payer généralement acceptés (« bonne valeur » soit <50000 \$ par QALY ajouté). (127)

En 2020, une autre étude de Nastasi *et al.* évaluait le rapport coût /efficacité des anti-PCSK9, mais cette fois à partir d'une population australienne atteints de MAP. Un total de 783 participants présentant soit une CI (n=582) ou une ICM (n=201) ont été recrutés de manière prospective. Le bénéfice potentiel de l'administration d'un inhibiteur de la PCSK9 a été estimé en calculant la réduction du risque absolu et les nombres nécessaires de patients à traiter (NNT) sur la base des réductions du risque relatif rapportées dans les essais randomisés publiés. Les incidences estimées de premier MACE ou MALE à 2,5 ans étaient respectivement de 14,6% et 30,5% pour l'ensemble de la cohorte, 11,7% et 22,2% pour les participants claudicants et 22,6% et 57,2% pour les participants en ischémie critique. A partir de ces résultats, une diminution intensive du LDL-C permettrait selon une estimation une réduction du risque absolu de MACE de 6,1% (IC 95% 2,0-9,3 ; NNT, 16) et de 13,7% de MALE (première revascularisation périphérique des membres inférieurs ou amputation majeure) (IC 95% 4,3-21,5 ; NNT, 7) chez les personnes atteintes d'ischémie critique par rapport à 3,2% (IC 95% 1,1-4,8 ; NNT, 32) et 5,3% (IC 95% 1,7-8,3 ; NNT, 19) chez les personnes atteintes de claudication. Le coût estimé par MACE ou MALE évité avec une réduction intensive du LDL-C était de 19139 USD pour l'ensemble de la cohorte, de 26868 USD pour les participants claudicants et de 5389 USD pour les participants en ischémie critique. La QALY ajoutée gagnée sur une période de 5 et 10 ans a été estimée à 0,23 et 0,42, respectivement, et était plus élevée chez les patients en ischémie critique. Les ratios coût-efficacité différentiels estimés sur une période de 10 ans étaient respectivement de 55 270 USD et de 32 800 USD par QALY ajoutée, pour les participants atteints de claudication ou en ischémie critique. Cette étude suggère que le traitement des personnes atteintes de MAP traitées avec un inhibiteur des PCSK9 peut atteindre le seuil de rentabilité de <50 000 USD par QALY gagnée. (128)

En France actuellement, la prescription initiale annuelle de l'évolocumab et de l'alirocumab est réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ou en médecine interne. Le renouvellement n'est pas restreint.

Un stylo d'évolocumab de 140mg/1ml coûte 220,05 € soit à une posologie d'une injection de 140 mg toutes les 2 semaines, un coût annuel de 5281,2 € ou à une posologie d'une injection de 420 tous les mois, un coût annuel de 7921,8€

Deux stylos d'alirocumab de 75mg/1ml coûtent 471,14 € soit à une posologie d'une injection à 75mg toutes les 2 semaines, un coût annuel de 5653,68€ ou à une posologie d'une injection à 150mg toutes les 2 semaines ou à une posologie d'une injection à 300mg par mois, un coût annuel de 11 307,36 €

En comparaison un traitement par statines coûte en moyenne entre 60 et 140 € par an en fonction de la statine et de sa posologie. Un traitement par Ézétimibe coûte 355,6 € par an.

Ces études de pharmaco-économie suggèrent que le surcoût entraîné par un traitement par anti-PCSK9 pourrait être acceptable dans les populations de patients à très

haut risque cardiovasculaire, tels que les patients avec une AOMI, qui, malgré un traitement optimal par statines de haute intensité associé à de l'ézétimibe, n'atteindraient pas les objectifs de taux LDL-C.

Conclusion

En conclusion, nous avons pu extraire du registre multicentrique français COPART des données sur le traitement et le pronostic à 1 an des patients hospitalisés pour une AOMI dans 4 hôpitaux universitaires français.

Nos résultats mettent en évidence qu'encore trop peu de patients atteignaient les objectifs de taux de LDL-C selon les recommandations de l'ESC/EAS 2016 et qu'ils étaient insuffisamment traités pour leurs dyslipidémies. Les patients également affectés par d'autres maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne, diabète, insuffisance rénale), les patients avec des stades plus avancés d'AOMI ainsi que les hommes avaient de meilleurs taux de LDL-C que les patients nouvellement diagnostiqués d'AOMI et les patients atteints de MAP sans autres comorbidités.

Les patients satisfaisant les objectifs de taux de LDL-C < 70 mg/dl avaient moins de récurrences de MACE à un an, ce qui nous encourage à améliorer la prise en charge des dyslipidémies des patients atteints de MAP.

La prescription des statines a augmenté entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation index ainsi qu'au fur et à mesure des années. Mais malgré l'amélioration de nos pratiques, celles-ci restent sous-optimales, en particulier pour la prescription du traitement de deuxième intention des dyslipidémies qu'est l'ézétimibe.

Enfin en se basant sur les critères de l'étude FOURIER, certains de nos patients seraient éligibles à un traitement par inhibiteurs des PCSK9, ce qui permettrait d'obtenir de meilleurs taux de LDL-C et une diminution des événements cardiovasculaires chez ces patients.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de la prévention secondaire sur le pronostic général chez les patients atteints de MAP, hospitalisés ou non, en prenant en compte les nouvelles cibles de taux de LDL-C ainsi que la possibilité d'utiliser les traitements par inhibiteurs des PCSK9, sur une période plus longue.

Références bibliographiques

1. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2019;78.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal.* 14 oct 2016;37(39):2999-3058.
3. Collège des enseignants de médecine vasculaire, Hassen-Khodja R, Collège français de chirurgie vasculaire. *Référentiel de médecine vasculaire et de chirurgie vasculaire.* 2018.
4. LÉONI J, DAUBROSSE E. *Cardiologie et pathologie vasculaire.* Paris; 1997.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* déc 2002;420:7.
6. Vergès B. Le métabolisme des lipoprotéines. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète.* janv 2018;(92):7.
7. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques 2019; Chapitre 9 - Dyslipidémies,* p105.135.
8. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research.* 24 avr 2015;
9. Bura-Rivière A. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs : Définition et épidémiologie. In: *Maladies Artérielles.* Elsevier; 2016. p. 227-30.
10. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* mars 2017;14(3):156-70.
11. Mahé G, Lacroix P. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs : ischémie d'effort. In: *Maladies Artérielles.* Elsevier; 2016. p. 231-41.
12. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet.* oct 2013;382(9901):1329-40.
13. Cornet P, Désormais I, Frédéric J, Gay B, Joly L, Lecerf J-M, *et al.* Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Collège de la Haute Autorité de Santé. févr 2017;
14. Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-sa-recommandation
15. Nutrition 2019; Chapitre 8 - Dylipidémie p100.118 [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://clinicalkeymeded.elsevier.com/#/books/9782294760631/cfi/6/38!/4/2/2/2@0:0>
16. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, *et al.* Effect of Simvastatin on Ischemic Signs and Symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The American Journal of Cardiology.* févr 1998;81(3):333-5.
17. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, Pearce WH, Criqui MH, Liu K, *et al.* Statin Use and Leg Functioning in Patients With and Without Lower-Extremity Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 11 févr 2003;107(5):757-61.
18. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation.* 23 sept 2003;108(12):1481-6.
19. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with

peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *The American Journal of Cardiology*. sept 2003;92(6):711-2.

20. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, *et al*. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *The American Journal of Medicine*. avr 2003;114(5):359-64.

21. Giri J, McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, *et al*. Statin Use and Functional Decline in Patients With and Without Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2006;47(5):998-1004.

22. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *The Lancet*. juill 2002;360(9326):7-22.

23. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *The American Journal of Cardiology*. oct 2002;90(7):789-91.

24. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Collins R. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of Vascular Surgery*. avr 2007;45(4):645-54.

25. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med*. avr 2014;19(2):86-93.

26. Kumbhani DJ, Steg PhG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, *et al*. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European Heart Journal*. 1 nov 2014;35(41):2864-72.

27. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo K-K, Anderson D, Dawson DL, *et al*. Association Between Statin Medications and Mortality, Major Adverse Cardiovascular Event, and Amputation-Free Survival in Patients With Critical Limb Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2014;63(7):682-90.

28. Kumakura H, Kanai H, Yoshiaki Hojo, Iwasaki T, Ichikawa S. Long-term survival and fate of the leg in de novo intermittent claudication - *European Heart Journal* - 2016.pdf.pdf. *European Heart Journal*. 8 nov 2016;3:208-15.

29. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, *et al*. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2016;67(6):630-40.

30. Sigvant B, Kragsterman B, Falkenberg M, Hasvold P, Johansson S, Thuresson M, *et al*. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. *Journal of Vascular Surgery*. oct 2016;64(4):1009-17.

31. Raymond Foley T, Singh GD, Kokkinidis DG, Choy HK, Pham TH, Amsterdam EA, *et al*. High-Intensity Statin Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAHA* [Internet]. juill 2017 [cité 8 oct 2020];6(7). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.005699>

32. Stavroulakis K, Borowski M, Torsello G, Bisdas T, Adili F, Balzer K, *et al*. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *Journal of Vascular Surgery*. nov 2017;66(5):1534-42.

33. Kumakura H, Kanai H, Matsuo Y, Iwasaki T, Ichikawa S. Asymptomatic cerebral

infarction is a predictor of long-term survival and vascular or limb events in peripheral arterial disease. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 20 juin 2018;5(1):43-50.

34. Nastasi DR, Smith JR, Moxon JV, Trollope A, Golledge J. Prescription of Pharmacotherapy and the Incidence of Stroke in Patients With Symptoms of Peripheral Artery Disease. *Stroke*. déc 2018;49(12):2953-60.
35. Tomoi Y, Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, *et al*. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. oct 2013;28(4):374-82.
36. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, Fukunaga M, Yokoi Y, Yokoi H, *et al*. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC: Cardiovascular Interventions*. sept 2015;8(11):1493-502.
37. Mehaffey JH, Hawkins RB, Fashandi A, Cherry KJ, Kern JA, Kron IL, *et al*. Lower extremity bypass for critical limb ischemia decreases major adverse limb events with equivalent cardiac risk compared with endovascular intervention. *Journal of Vascular Surgery*. oct 2017;66(4):1109-1116.e1.
38. O'Donnell TFX, Deery SE, Darling JD, Shean KE, Mittleman MA, Yee GN, *et al*. Adherence to lipid management guidelines is associated with lower mortality and major adverse limb events in patients undergoing revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. août 2017;66(2):572-8.
39. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, Donaldson MC, Whittemore AD, Liao JK, *et al*. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *Journal of Vascular Surgery*. juin 2004;39(6):1178-85.
40. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, Stone DH, Kalish J, DeMartino RR, *et al*. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *Journal of Vascular Surgery*. janv 2015;61(1):126-33.
41. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, *et al*. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *Journal of Vascular Surgery*. févr 2004;39(2):357-65.
42. Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. févr 2012;55(2):371-80.
43. Dosluoglu HH, Lall P, Harris LM, Dryjki ML. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;56(2):14.
44. Todoran TM, Connors G, Engelson BA, Sobieszczyk PS, Eisenhauer AC, Kinlay S. Femoral artery percutaneous revascularization for patients with critical limb ischemia: Outcomes compared to patients with claudication over 2.5 years. *Vascular Medicine*. juin 2012;
45. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galiñanes EL, Kruse RL. Preoperative Statins and Limb Salvage After Lower Extremity Revascularization in the Medicare Population. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. déc 2013;6(6):694-700.
46. Klingelhofer E, Bergert H, Kersting S, Ludwig S, Weiss N, Schönleben F, *et al*. Predictive factors for better bypass patency and limb salvage after prosthetic above-knee bypass reconstruction. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;64(2):10.
47. Hsu C-Y, Chen Y-T, Su Y-W, Chang C-C, Huang P-H, Lin S-J. Statin Therapy Reduces

Future Risk of Lower-Limb Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juill 2017;102(7):2373-81.

48. Parmar GM, Novak Z, Spangler E, Patterson M, Passman MA, Beck AW, *et al*. Statin use improves limb salvage after intervention for peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. août 2019;70(2):539-46.

49. Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Marschall U, Debus ES, Behrendt C. Long-Term Effectiveness and Safety of Initiating Statin Therapy After Index Revascularization In Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *JAHA* [Internet]. 17 nov 2020 [cité 15 déc 2020];9(22). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.018338>

50. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, *et al*. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 3 avr 2018;137(14):1435-46.

51. Katsimaglis G, Danias PG, Danias PG, O'Neil-Callahan K, Ryan J, Mosby C, *et al*. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2005;45(3):336-42.

52. Parker Ward R, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, Lang RM, Sorrentino MJ, Williams KA. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *International Journal of Cardiology*. oct 2005;104(3):264-8.

53. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. avr 2008;47(4):774-781.e1.

54. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Beele H, Vermassen F. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *Journal of Vascular Surgery*. avr 2010;51(4):869-77.

55. Scali ST, Beck AW, Nolan BW, Stone DH, De Martino RR, Chang CK, *et al*. Completion duplex ultrasound predicts early graft thrombosis after crural bypass in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. oct 2011;54(4):1006-10.

56. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Hirano K, Yamaoka T, Suzuki K, *et al*. Angiographic Restenosis and Its Clinical Impact after Infrapopliteal Angioplasty. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. oct 2012;44(4):425-31.

57. Siracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, Hamdan AD, Wyers MC, Chaikof EL, *et al*. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. avr 2012;55(4):1001-7.

58. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, Marone L, Leers S, Makaroun MS, *et al*. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. mars 2013;57(3):692-9.

59. Siracuse JJ, Gill HL, Cassidy SP, Messina MD, Catz D, Egorova N, *et al*. Endovascular treatment of lesions in the below-knee popliteal artery. *Journal of Vascular Surgery*. août 2014;60(2):356-61.

60. Kim W, Gandhi RT, Peña CS, Herrera RE, Schernthaner MB, Acuña JM, *et al*. The Influence of Statin Therapy on Restenosis in Patients Who Underwent Nitinol Stent Implantation for de Novo Femoropopliteal Artery Disease: Two-Year Follow-up at a Single Center. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1 oct 2016;27(10):1494-501.

61. de Grijis D, Teixeira P, Katz S. The association of statin therapy with the primary patency of femoral and popliteal artery stents. *Journal of Vascular Surgery*. mai

2018;67(5):1472-9.

62. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Muellner M, *et al.* Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *European Heart Journal*. févr 2004;25:742-8.
63. Feringa HHH, van Waning VH, Bax JJ, Elhendy A, Boersma E, Schouten O, *et al.* Cardioprotective Medication Is Associated With Improved Survival in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2006;47(6):1182-7.
64. Feringa HHH, Karagiannis SE, Vidakovic R, Elhendy A, Schouten O, Boersma E, *et al.* Glycemic Control, Lipid-Lowering Treatment, and Prognosis in Diabetic Patients with Peripheral Atherosclerotic Disease. *Annals of Vascular Surgery*. nov 2007;21(6):780-9.
65. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Siepi D, Innocente S, *et al.* Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease: Renal dysfunction in lower extremity arterial disease. *Journal of Internal Medicine*. 1 oct 2007;262(6):668-77.
66. Isma N, Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A. Lipid-Lowering Therapy is Related to Inflammatory Markers and 3-Year Mortality in Patients With Critical Limb Ischemia. *Angiology*. oct 2008;59(5):542-8.
67. van Gestel YRBM, Hoeks SE, Sin DD, Simsek C, Welten GMJM, Schouten O, *et al.* Effect of Statin Therapy on Mortality in Patients With Peripheral Arterial Disease and Comparison of Those With Versus Without Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Cardiology*. juill 2008;102(2):192-6.
68. Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Guralnik JM, *et al.* Comparison of Effects of Statin Use on Mortality in Patients With Peripheral Arterial Disease With Versus Without Elevated C-Reactive Protein and D-Dimer Levels. *The American Journal of Cardiology*. mai 2010;105(9):1348-52.
69. Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Katsanos K, Kitrou P, Kagadis GC, Siablis D, *et al.* Long-Term Clinical Outcomes of Infrapopliteal Drug-Eluting Stent Placement for Critical Limb Ischemia in Diabetic Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. oct 2015;26(10):1423-30.
70. Tern PJW, Kujawiak I, Saha P, Berrett TB, Chowdhury MM, Coughlin PA. Site and Burden of Lower Limb Atherosclerosis Predicts Long-term Mortality in a Cohort of Patients With Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular Medicine*. 2018;
71. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascular Pharmacology*. nov 2014;63(2):79-87.
72. Kokkinidis DG, Arfaras-Melainis A, Giannopoulos S, Katsaros I, Jawaid O, Jonnalagadda AK, *et al.* Statin therapy for reduction of cardiovascular and limb-related events in critical limb ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. avr 2020;25(2):106-17.
73. Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR, *et al.* Statins and Major Adverse Limb Events in Patients with Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. mai 2020;120(05):866-75.
74. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 juin 2015;372(25):2387-97.
75. Brunner G, Yang EY, Kumar A, Sun W, Virani SS, Negi SI, *et al.* The Effect of Lipid Modification on Peripheral Artery Disease after Endovascular Intervention Trial (ELIMIT).

Atherosclerosis. déc 2013;231:371-7.

76. West AM, Anderson JD, Meyer CH, Epstein FH, Wang H, Hagspiel KD, *et al.* The effect of ezetimibe on peripheral arterial atherosclerosis depends upon statin use at baseline. *Atherosclerosis*. sept 2011;218:156-62.

77. West AM, Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Wang H, Hagspiel KD, *et al.* Low-Density Lipoprotein Lowering Does Not Improve Calf Muscle Perfusion, Energetics, or Exercise Performance in Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. août 2011;58(10):1068-76.

78. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, *et al.* Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. mai 2009;373(9677):1780-8.

79. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 16 nov 2002;325(7373):1139-1139.

80. Ramirez JL, Gasper WJ, Khetani SA, Zahner GJ, Hills NK, Mitchell PT, *et al.* Fish Oil Increases Specialized Pro-resolving Lipid Mediators in PAD (The OMEGA-PAD II Trial). *Journal of Surgical Research*. juin 2019;238:164-74.

81. Campbell A, Price J, Hiatt W. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 4 juill 2013;

82. Ishikawa Y, Yokoyama M, Saito Y, Matsuzaki M, Origasa H, Oikawa S, *et al.* Preventive Effects of Eicosapentaenoic Acid on Coronary Artery Disease in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circ J*. 2010;74(7):1451-7.

83. Kheirikhah A, Lamina C, Rantner B, Kollerits B, Stadler M, Pohlhammer J, *et al.* Elevated levels of serum PCSK9 in male patients with symptomatic peripheral artery disease: The CAVASIC study. *Atherosclerosis*. janv 2021;316:41-7.

84. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;11.

85. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 4 mai 2017;376(18):1713-22.

86. Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, Ceska R, Ezhov MV, Connolly DL, *et al.* Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiology*. 1 juill 2019;4(7):613.

87. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 23 janv 2018;137(4):338-50.

88. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*. janv 2016;117(1):40-7.

89. Sato Y, Uzui H, Morishita T, Fukuoka Y, Hasegawa K, Ikeda H, *et al.* Effects of PCSK9 Inhibitor on Favorable Limb Outcomes in Patients with Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* [Internet]. 2020 [cité 22 nov 2020]; Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/advpub/0/advpub_57653/_article

90. Ridker PM, Tardif J-C, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, *et al.* Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *New England Journal of Medicine*. 20 avr 2017;376(16):1517-26.
91. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, *et al.* Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 13 avr 2017;376(15):1430-40.
92. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*. 16 avr 2020;382(16):1507-19.
93. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. Characteristics and Outcome of Patients Hospitalised for Lower Extremity Peripheral Artery Disease in France: The COPART Registry. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. mai 2010;39(5):577-85.
94. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763-816.
95. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J*. mai 2018;60(3):431-49.
96. Dopheide JF, Papac L, Schindewolf M, Baumgartner I, Drexel H. Poor attainment of lipid targets in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Journal of Clinical Lipidology*. mai 2018;12(3):711-7.
97. Chan J, Rajalingam T, Fossella J, Zhou H, Eisenberg N, Roche-Nagle G. Vascular Quality of Care Assessment: Clinicians' Adherence to Lipid-Lowering Therapy for Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Annals of Vascular Surgery*. nov 2020;69:197-205.
98. Hess CN, Cannon CP, Beckman JA, Goodney PP, Patel MR, Hiatt WR, *et al.* Effectiveness of Blood Lipid Management in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. juin 2021;77(24):3016-27.
99. Steenhof N, Leblanc K, Eisenberg NR, Kwan Y, Malmberg C, Papadopoulos A, *et al.* Vascular quality of care pilot study: how admission to a vascular surgery service affects evidence-based pharmacologic risk factor modification in patients with lower extremity peripheral arterial disease. *Vascular Health and Risk Management*. 7 juin 2014;8.
100. Thiney M, Schiava ND, Feugier P, Lermusiaux P, Ninet J, Millon A, *et al.* How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2016;9.
101. Sigvant B, Hasvold P, Kragsterman B, Falkenberg M, Johansson S, Thuresson M, *et al.* Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: Results from a Swedish nationwide study. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;66(2):9.
102. Londero LS, Hoegh A, Houlind K, Lindholt J. Major Amputation Rates in Patients with Peripheral Arterial Disease Aged 50 Years and Over in Denmark during the period 1997–2014 and their Relationship with Demographics, Risk Factors, and Vascular Services. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. nov 2019;58(5):729-37.
103. Sogaard M, Nielsen PB, Skjøth F, Eldrup N, Larsen TB. Temporal Changes in Secondary Prevention and Cardiovascular Outcomes After Revascularization for Peripheral Arterial Disease in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2 mars 2021;143(9):907-20.

104. Saratzis A, Jaspers NEM, Gwilym B, Thomas O, Tsui A, Lefroy R, *et al.* Observational study of the medical management of patients with peripheral artery disease. *British Journal of Surgery*. 2019;106(9):1168-77.
105. Khariton Y, Patel KK, Chan PS, Pokharel Y, Wang J, Spertus JA, *et al.* Guideline-directed statin intensification in patients with new or worsening symptoms of peripheral artery disease. *Clinical Cardiology*. nov 2018;41(11):1414-22.
106. Dopheide JF, Veit J, Ramadani H, Adam L, Papac L, Vonbank A, *et al.* Adherence to statin therapy favours survival of patients with symptomatic peripheral artery disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* [Internet]. 12 oct 2019 [cité 15 nov 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvz081/5671698>
107. Montminy ML, Gauvin V, Turcotte S, Milot A, Douville Y, Bairati I. Factors Influencing the Prescription of Cardiovascular Preventive Therapies in Patients with Peripheral Arterial Disease. Feng Y, éditeur. *PLOS ONE* [Internet]. 5 févr 2016 [cité 27 nov 2020];11(2). Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0148069>
108. Zeymer U, Parhofer KG, Pittrow D, Binz C, Schwertfeger M, Limbourg T, *et al.* Risk factor profile, management and prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without coronary artery disease: results of the prospective German REACH registry cohort. *Clinical Research in Cardiology*. avr 2009;98(4):249-56.
109. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *The Lancet*. nov 2007;370(9601):1781-90.
110. Bair TL, May HT, Knowlton KU, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB. Predictors of Statin Intolerance in Patients With a New Diagnosis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Within a Large Integrated Health Care Institution: The IMPRES Study. *Journal of cardiovascular pharmacology*. mai 2020;75(5):6.
111. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, *et al.* N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *New England Journal of Medicine*. 2020;3.
112. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, Ceconi C, *et al.* Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* [Internet]. 10 janv 2017 [cité 9 oct 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw628>
113. Subherwal S, Patel MR, Kober L, Peterson ED, Jones WS, Gislason GH, *et al.* Missed Opportunities: Despite Improvement in Use of Cardioprotective Medications Among Patients With Lower-Extremity Peripheral Artery Disease, Underuse Remains. *Circulation*. 11 sept 2012;126(11):1345-54.
114. Chen DC, Singh GD, Armstrong EJ, Waldo SW, Laird JR, Amsterdam EA. Long-Term Comparative Outcomes of Patients With Peripheral Artery Disease With and Without Concomitant Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. avr 2017;119(8):1146-52.
115. Meltzer AJ, Sedrakyan A, Connolly PH, Ellozy S, Schneider DB. Risk Factors for Suboptimal Utilization of Statins and Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Revascularization for Symptomatic Peripheral Arterial Disease. *Annals of Vascular Surgery*. janv 2018;46:234-40.
116. Colantonio LD, Hubbard D, Monda KK, Mues KE, Huang L, Dai Y. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 2020;76(3):14.
117. Lowenstern A, Navar AM, Li S, Virani SS, Goldberg AC, Louie MJ, *et al.* Association of

Clinician Knowledge and Statin Beliefs With Statin Therapy Use and Lipid Levels (A Survey of US Practice in the PALM Registry). *The American Journal of Cardiology*. avr 2019;123(7):1011-8.

118. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, *et al.* International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 1 nov 2006;295(2):180.

119. Mahtta D, Ahmed ST, Ramsey DJ, Akeroyd JM, Lee MT, Rodriguez F, *et al.* Statin Prescription Rates, Adherence, and Associated Clinical Outcomes Among Women with PAD and ICVD. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 25 août 2020 [cité 14 nov 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10557-020-07057-y>

120. Peters F, Kreutzburg T, Rieß HC, Heidemann F, Marschall U, L'Hoest H, *et al.* Editor's Choice – Optimal Pharmacological Treatment of Symptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease and Evidence of Female Patient Disadvantage: An Analysis of Health Insurance Claims Data. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. sept 2020;60(3):421-9.

121. Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, *et al.* Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. *Atherosclerosis*. mai 2021;325:75-82.

122. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. sept 2017;2(9):8.

123. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, Heidenreich PA, Morris PB, Nasir K, *et al.* Estimation of Eligibility for Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors and Associated Costs Based on the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights From the Department of Veterans Affairs. *Circulation*. 20 juin 2017;135(25):2572-4.

124. Ko DT, Khan AM, Kotrri G, Austin PC, Wijeyesundera HC, Koh M, *et al.* Eligibility, Clinical Outcomes, and Budget Impact of PCSK9 Inhibitor Adoption: The CANHEART PCSK9 Study. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 6 nov 2018 [cité 23 nov 2020];7(21). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010007>

125. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 18 juin 2019 [cité 11 nov 2020];139(25). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000624>

126. Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. nov 2017;70(21):2677-87.

127. Fonarow GC, van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated Cost-effectiveness Analysis of Evolocumab in Patients With Very High-risk Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*. 1 juill 2019;4(7):691.

128. Nastasi DR, Moxon JV, Norman R, Trollope AF, Rowbotham S, Quigley F, *et al.* The cost-effectiveness of intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in people with peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*. sept 2020;S0741521420320152.

Annexes

Annexe 1 : statines et capacités fonctionnelles des patients atteints de MAP								
Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value
Pedersen.T et al.(16)	1998	IDM, angor, + CT 5,5 – 8mmol/l (Cohorte 4S)	Simvastatine 40mg vs no statine	Randomisée, double aveugle, contrôlée	4444	5 ans	Groupe simvastatine : diminution de 38% des découvertes ou aggravation des CI	p = 0,008
McDermott M et al.(17)	2003	MAP et non MAP	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	641		Groupe statine : meilleur test marche 6 min, vitesse marche 4m plus rapide, meilleur score de performance	p = 0,045 p = 0,006 p < 0,001
Mohler E et al.(18)	2003	MAP avec CI	Atorvastatine 80mg vs 10mg vs placebo	Randomisée, double aveugle, parallèle	354	12 mois	Groupe 80mg : amélioration temps marche sans douleurs Groupe 10 et 80 mg : amélioration LOPAR Non significatif : temps maximal de marche	p = 0,025, p = 0,011
Aronow W et al.(19)	2003	MAP avec CI (Cohorte 4S)	Simvastatine 40mg vs placebo	Randomisée, contrôlé	69	12 mois	Groupe simvastatine : augmentation durée de marche sur tapis sans douleurs à 6 mois et 1 an	p < 0,0001 p < 0,0001
Mondillo S et al.(20)	2003	MAP : CI et CT ≥22mg/dl	Simvastatine 40mg vs placebo	Randomisée, contrôlé, double aveugle	86	6 mois	Groupe simvastatine : augmentation distance de marche sans douleurs, distance totale, IPS repos et après effort	p < 0,005 p < 0,001 p < 0,01 p < 0,005
Giri J et al.(21)	2006	MAP	Statine vs no statine	Longitudinal	332	3 ans	Groupe statine : diminution de déclin annuelle de la vitesse de marche à vitesse normale et rapide, de la distance de marche 6min et du score de performance	p = 0,013 p = 0,006 p = 0,088 p = 0,067

Annexe 2 : Statines et événements cardiovasculaires majeurs (MACE)								
Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Aronow W et al.(23)	2002	MAP avec LDL-C >125mg/dl	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	660	39 +/- 23 mois	Groupe statine : diminution des nouveaux événements coronariens	p < 0,0001
Collins R et al.(22)	2002	Coronariens, MAP, diabète (HPS)	Simvastatine 40mg vs placebo	Randomisée, contrôlée	20538	5 ans	Groupe simvastatine : 1 ^{er} IM +/- fatals, AVC +/- fatals, revascularisations coronaires ou périphériques	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Bulbulia R et al.(24)	2007	MAP (HPS)	Simvastatine 40mg vs placebo	Randomisée, contrôlée	6748	5ans	Groupe simvastatine : diminution événements vasculaires majeurs (IDM, fatal ou on, AVC, revascularisation)	p < 0,0001
Dosluoglu H et al.(25)	2014	ICM post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	717	50,5 +/- 35,2 mois	Groupe statine : diminution MACE	p < 0,001
Kumbhani DJ et al.(26)	2014	MAP (REACH)	Statine vs no statine	Revue rétrospective	5861	4 ans	Groupe statine : diminution MACE	p = 0,01
Westin G et al.(27)	2014	ICM (PAD-UCD) diagnostiquée par angiographie ou traitée en endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	380	1 an	Groupe statine : diminution MACE à 1 an	p = 0,048
Kumakura H et al.(28)	2016	CI de novo	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	1107	76,9 ± 60,6 mois	Groupe statine : diminution MACE	p = 0,001
Ramos R et al.(29)	2016	MAP asymptomatique	Statine vs no statine	Observationnelle appariée	5480	3,6 ans	Groupe statine : diminution MACE	HR 0,8 IC 95% 0,66 - 0,97
Sigvant B et al.(30)	2016	MAP revascularisée : CI vs IC	Statine vs no statine	Observationnelle rétrospective	18742	36 mois	Groupe statine avec CI : diminution MACE Groupe statine en ICM : diminution MACE	p < 0,001 p < 0,001

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Raymond Foley T et al.(31)	2017	MAP ayant subi une angiographie ou une intervention endovasculaire	Statine HI vs LMI statine	Revue rétrospective	909	1,4 ans	Groupe HI : diminution MACE à 3 ans	p = 0,002
Stavroulakis K et al.(32)	2017	ICM (CRITISH)	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	816	2ans	Groupe statine : diminution MACE	p = 0,001
Kumakura H et al.(33)	2018	MAP +/- AVC	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	932	77,1 ± 59,1 mois	Groupe statine : diminution MACE	p = 0,032
Nastasi D et al.(34)	2018	MAP	Statine vs no statine	Méta – analyse	67 915		Groupe statine : incidence plus faible d'AVC	R2 = 0,85 p <0,01

Annexe 3 : Statines et événements indésirables majeurs au niveau des membres (MALE)								
Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value
Heart Protection Study, Bulbulia R et al.(24)	2007	MAP	Simvastatine 40mg vs placebo	Randomisée, contrôlée	6748	5ans	Groupe simvastatine : diminution du 1 ^{er} événement vasculaire périphérique	p = 0,006
Tomoi Y et al.(35)	2013	ICM avec lésions isolées sous – poplitée post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	812	19,4 ± 17,6 mois	Pas de différence significative sur les MALE	p = 0,29
REACH, Kumbhani DJ et al.(26)	2014	MAP	Statine vs no statine	Revue rétrospective	5861	4 ans	Groupe statine : diminution des MALE	p = 0,0013
Iida O et al.(36)	2015	ICM traité en endovasculaire	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	314	3 ans	Groupe statine : diminution des MALE	p = 0,02
Kumakura H et al.(28)	2016	CI de novo	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	1107	76,9 ± 60,6 mois	Groupe statine : diminution des MACLE	p = 0,010
Raymond Foley T et al.(31)	2017	MAP ayant subi une angiographie ou une intervention endovasculaire	Statine HI vs LMI statine	Revue rétrospective	909	1,4 ans	Pas de différence significative sur les MALE	p = 0,7
Mehaffey J et al.(37)	2017	ICM après revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	3848	30 jours	Groupe statine : diminution des MACE	p = 0,004
O'Donnell T et al.(38)	2017	ICM après première revascularisation	Statine vs no statine HI vs LMS	Revue rétrospective	1019 revascularisations chez 931 patients	380 jours	Groupe HI statine : diminution des MACE	p = 0,03
Kumakura H et al.(33)	2018	MAP +/- AVC	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	932	77,1 ± 59,1 mois	Groupe statine : diminution MACLE	p = 0,007

Annexe 4 : Statines et survie sans amputation

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Abbruzzese T et al.(39)	2004	MAP post pontage infra – inguinal avec v. autogène	Statine vs no statine	Revue rétrospective	172	2 ans	Pas de différence significative sur le sauvetage membre	p = 0, 37
Henke P et al.(41)	2004	MAP post pontage infra - inguinal	Statine vs no statine	Revue rétrospective	293	17 mois	Groupe statine : diminution nombre amputation	p = 0,01
Aiello FA et al.(42)	2012	ICM traitée par technique endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	649	2 ans	Groupe statine : augmentation sauvetage de membre	p = 0,001
Dosluoglu H et al.(43)	2012	ICM post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	433	28,4 +/- 23,1 mois	Groupe statine : augmentation AFS	p = 0,004
Todoran T et al.(44)	2012	MAP traitée par angioplastie +/- stenting artère fémorale superficielle	Statine vs no statine	Revue rétrospective	136	1,5 an	Groupe statine : diminution nombre amputation	p = 0,010
Tomoi Y et al.(35)	2013	ICM avec lésions isolées sous – poplitée post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	812	19,4 ± 17,6 mois	Pas de différence significative : AFS, sauvetage de membre	p = 0,47 p = 0,24
Vogel T et al.(45)	2013	MAP revascularisée	Statine vs no statine	Revue rétrospective	11 619	1 an	Groupe statine : augmentation sauvetage de membre à 30j, 90j et 1 an	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
Dosluoglu H et al.(25)	2014	ICM revascularisée	Statine vs no statine	Revue rétrospective	717	50,5 +/- 35,2 mois	Pas de différence significative sur le sauvetage de membre	p = 0,77
Westin G et al.(27)	2014	ICM diagnostiquée par angiographie ou ayant bénéficié d'un traitement endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	380	1 an	Groupe statine : diminution amputations majeurs ou décès	p = 0,04
Iida O et al.(36)	2015	ICM traitée en endovasculaire	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	314	3 ans	Pas de différence significative sur l'AFS	p = 0,41

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Suckow B et al.(40)	2015	MAP traitée par pontage infrainguinal	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	2067	7 ans	Pas de différence significative sur le taux d'amputation	p = 0,4
Klingelhofer E et al.(46)	2016	MAP post pontage fémoro – poplitée prothétique sus - articulaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	244	34,9 mois	Groupe statine : augmentation du sauvetage de membre à 1 an	P < 0,05
Mehaffey J et al.(37)	2017	ICM traitée par revascularisation (pontage ou endovasculaire)	Statine vs no statine	Revue rétrospective	3848	30 jours	Pas de différence significative sur le taux d'amputation	p = 0,19
Raymond Foley T et al.(31)	2017	MAP ayant subi une angiographie des membres inférieurs ou une intervention endovasculaire	Statine HI vs LMI statine	Revue rétrospective	909	1,4 ans	Pas de différence significative pour AFS	p = 0,2
HsU C-Y et al.(47)	2017	MAP + Diabète	Statine vs no statine	Revue rétrospective	69332	4 ans	Groupe statine : diminution nombre amputation	HR 0,75 ; IC 95%, 0,62 - 0,90
Stavroulakis K et al.(32)	2017	ICM (CRITISH registry)	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	816	2ans	Groupe statine : augmentation AFS	p < 0,001
Arya S et al.(50)	2018	MAP	Statine HI vs Statine LMI vs antiplaquettaire (AP) seul	Cohorte observationnelle rétrospective	115 647		HI vs antiplaquettaire seul : diminution amputation LMI vs antiplaquettaire seul : diminution amputation	- HR 0,67 ; IC 95%, 0,61-0,74 - HR 0,81 ; IC 95%, 0,75-0,86
Parmar GM et al.(48)	2019	MAP post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	488	88 mois	Groupe statine : amélioration sauvetage membre à 30j, 1 an et 5 ans	HR 0,3 IC 95%, 0,1 – 0,7
Peters F et al.(50)	2020	MAP	Statine vs no statine	Revue rétrospective	10922 dont 4224 ICM et 6698 CI	1277 jours	Groupe statine + ICM : diminution amputation majeure	HR, 0,73; IC à 95%, 0,58–0,93

Annexe 5 : Statines et perméabilité et complications post-opératoire

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Abbruzzese T et al.(39)	2004	MAP post pontage infra – inguinal avec veine autogène	Statine vs no statine	Revue rétrospective	172	2 ans	Groupe statine, à 2 ans : augmentation perméabilité primaire assistée et secondaire du greffon Pas de différence significative sur la perméabilité primaire	p < 0,02 p < 0,02 p = 0,25
Henke P et al.(41)	2004	MAP post pontage infra - inguinal	Statine vs no statine	Revue rétrospective	293	17 mois	Groupe statine : augmentation perméabilité greffon	p < 0,001
Katsimaglis et al.(51)	2005	Post endartériectomie carotidienne, chirurgie aortique, revascularisation périphérique	Statine vs no statine	Revue rétrospective	1163 hospitalisations		Groupe statine : diminution complications périopératoires (décès, IDM, ischémie, Ins. Cardiaque, tachyarythmie ventriculaire) pendant hospitalisation initiale	p < 0,001
Parker Ward R et al.(52)	2005	MAP post pontage infra - inguinal	Statine vs no statine	Revue rétrospective	446	5,5 ans	Groupe statine : diminution complications cardio –vasculaire combinées à 30j, hospitalisation plus courte	p = 0,008 p = 0,007
Schanzer A et al.(53)	2008	ICM traité par pontage autogène (PREVENT III)	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	1404	1 an	Pas de différence significative sur la perméabilité primaire et secondaire à 1 an	p = 0,8 p = 0,66
Randon C et al. (54)	2010	ICM traité par pontage avec allogreffe de veine saphène	Statine vs no statine	Revue rétrospective	92	26,4 mois	Groupe statine : meilleure perméabilité globale	p = 0,024
Scali S et al. (55)	2011	ICM traité par pontage veineux crural	Statine vs no statine	Revue rétrospective	116	1,4 +/- 1,5 ans	Groupe statine : moins d'échec de greffon	p = 0,038
Aiello FA et al. (42)	2012	ICM traité par technique endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	649	2 ans	Groupe statine : augmentation perméabilité primaire, secondaire	p = 0,007 p = 0,001
Iida O et al. (56)	2012	ICM avec lésions infra – poplités traitées en endovasculaire	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	63	1 an	Groupe statine : diminution resténose angiographique à 3 mois	p = 0,005

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Siracuse J et al.(57)	2012	MAP en CI traités par pontage ou angioplastie +/- stent	Statine vs no statine	Revue rétrospective	218 (113 pontages, 105 angioplasties)	3 ans	Groupe statine : diminution des resténoses et des nouveaux symptômes post intervention	HR, 0,58 ; IC à 95%, 0,35-0,97 HR, 0,6 ; IC 95%, 0,36-0,93
Saqib N et al.(58)	2013	ICM avec traitement endovasculaire d'une artère tibiale	Statine vs no statine	Revue rétrospective	210	9 mois	Pas de différence significative sur le taux de resténose	p = 0,26
Dosluoglu H et al.(25)	2014	ICM post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	717	50,5 +/- 35,2 mois	Pas de différence significative sur la perméabilité primaire et secondaire	p = 0,92 p = 0,52
Siracuse J et al.(59)	2014	MAP avec lésion artère poplitée sous articulaire traité en endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	221	8 mois	Groupe statine : diminution des resténose primaire	p <0,001
Suckow B et al.(40)	2015	ICM traité par pontage infrainguinal	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	2067	7 ans	Pas de différence significative sur l'occlusion du greffon	p = 0,58
Kim W et al.(60)	2016	MAP avec occlusion fémoro – poplitée de novo traité par stent au nitinol	Statine vs no statine	Revue rétrospective	135	2 ans	Groupe statine : diminution resténose secondaire à 1 an et à 2 ans, augmentation perméabilité primaire à 1 an	p = 0,05 p = 0,04 p = 0,01
Grijs D et al.(61)	2018	MAP traité par stent au nitinol en AFS ou poplité	Statine vs no statine	Revue rétrospective	250	12 mois gp statine / 8,5 mois gp non statine	Pas de différence significative sur la perméabilité primaire à 12, 24 et 36 mois	p = 0,08 p = 0,63 p = 0,19

Annexe 6 : Statines et mortalité toutes causes confondues

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Collins R et al.(22)	2002	Coronariens, MAP, diabète (HPS)	Simvastatine 40mg	Randomisée, contrôlée	20538	5 ans	Groupe simvastatine : diminution	p = 0,0003
Schillinger M et al.(62)	2004	MAP	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	515	21 mois	Groupe statine : meilleure survie	p =0,022
Parker Ward R et al.(52)	2005	MAP post pontage infra - inguinal	Statine vs no statine	Revue rétrospective	446	5,5 ans	Groupe statine : amélioration de la survie	p = 0,004
Feringa H et al. (63)	2006	MAP	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	2420	8 ans	Groupe statine : diminution	p < 0,001
Feringa H et al. (64)	2007	MAP + diabète	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	425	6,9 +/- 0,2 ans	Groupe statine : diminution	aHR 0,39, IC à 95% 0,26-0,61
Pasquilini L et al.(65)	2007	AOMI +/- IRC	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	357	4,2 ans	Groupe statine : diminution	p = 0,038
Isma N et al.(66)	2008	Ischémie critique	Traitement hypolipémiant vs rien	Observationnelle prospective	259	3 ans	Groupe traitement hypolipémiant : diminution	p = 0,0012
Schanzer A et al.(53)	2008	IC traité par pontage autogène (PREVENT III)	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	1404	1 an	Groupe statine : meilleure survie à 1 an	p = 0,001
Van Gestel Y et al.(67)	2008	MAP +/- BPCO post chirurgie vasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	3371	5 ans	Groupe statine : diminution mortalité +/- BPCO 30j, +/-BPCO long cours	p = 0 ,016/ p = 0, 006, p < 0,001/ p < 0,001
Randon C et al.(54)	2010	IC traité par pontage avec allogreffe de veine saphène	Statine vs no statine	Revue rétrospective	92	26,4 mois	Groupe statine : meilleure survie	p = 0,045

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Vidula H et al.(68)	2010	MAP (WALCS, WALCS II)	Statine vs no statine	Revue rétrospective d'une base de données prospectives	579	3,7 ans	Groupe statine : diminution	p = 0,012
Aiello FA et al.(42)	2012	IC traité par technique endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	649	2 ans	Groupe statine : augmentation survie globale	p = 0,038
Dosluoglu H et al.(43)	2012	IC post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	433	28,4 +/- 23,1 mois	Groupe statine : meilleure survie	p = 0,001
Todoran T et al.(44)	2012	MAP traité par angioplastie +/- stenting AFS	Statine vs no statine	Revue rétrospective	136	1,5 an	Groupe statine : diminution mortalité	p = 0,034
Tomoi Y et al.(35)	2013	Ischémie critique avec lésions isolées sous – poplitée post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	812	19,4 ± 17,6 mois	Pas de différence significative : survie	p = 0,65
Dosluoglu H et al.(25)	2014	Ischémie critique post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	717	50,5 +/- 35,2 mois	Groupe statine : augmentation survie globale	p = 0,002
Siracuse J et al.(59)	2014	MAP avec lésion artère poplitée sous le genou traité en endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	221	8 mois	Groupe statine : diminution	HR, 0,5; IC à 95%, 0,28-1,0
Westin G et al.(27)	2014	IC (PAD-UCD) diagnostiquée par angiographie ou traitement endovasculaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	380	1 an	Groupe statine : diminution	p = 0,04
Spiliopoulos S et al.(69)	2015	IC + diabète traité par stent actif en infra - poplité	Statine vs no statine	Revue rétrospective	214	48,7 mois	Groupe statine : augmentation survie à long terme	p = 0,04

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/OR
Suckow B et al.(40)	2015	MAP traité par pontage infrainguinal	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	2067	7 ans	Groupe statine : augmentation survie à long terme	p = 0,001
Klingelhofer E et al.(46)	2016	MAP post pontage fémoro – poplité prothétique sus – articulaire	Statine vs no statine	Revue rétrospective	244	34,9 mois	Groupe statine : augmentation survie	p < 0,05
Kumakura H et al.(28)	2016	Claudication intermittente de novo	Statine vs no statine	Observationnelle, prospective	1107	76,9 ± 60,6 mois	Groupe statine : diminution	p = 0,048
Ramos R et al.(29)	2016	MAP asymptomatique	Statine vs no statine	Observationnelle appariée	5480	3,6 ans	Groupe statine : diminution	HR 0,81 IC 95% 0,68 à 0,97
HsU C-Y et al.(47)	2017	MAP + Diabète	Statine vs no statine	Revue rétrospective	69332	4 ans	Groupe statine : diminution	aHR 0,73 ; IC 95%, 0,69 à 0,77
O'Donnell T et al.(38)	2017	Ischémie critique après première revascularisation	Statine vs no statine HI vs LMS	Revue rétrospective	1019 revascularisations chez 931 patients	380 jours	Groupe statine : diminution de la mortalité	
Raymond Foley T et al.(31)	2017	MAP ayant subi une angiographie des membres inférieurs ou une intervention endovasculaire	Statine HI vs LMI statine	Revue rétrospective	909	1,4 ans	Groupe HI : augmentation survie	p = 0,004
Stavroulakis K et al.(32)	2017	MAP en IC (CRITISH registry)	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	816	2ans	Groupe statine : diminution	p < 0,001

Auteurs	Année	Groupe de patients	Traitement	Design de l'étude	Nombre de patients	Suivi	Résultats	p-value/HR
Arya S et al.(50)	2018	MAP	Statine HI vs Statine LMI vs antiplaquettaire (AP) seul	Cohorte observationnelle rétrospective	115 647	5,9 ans	HI vs AP-seul : diminution mortalité LMI vs AP-seul : diminution mortalité	- HR 0,74 IC 95%, 0,7 – 0,77 - HR 0,83 IC 95%, 0,81 – 0,86
Kumakura H et al.(33)	2018	MAP +/- AVC	Statine vs no statine	Observationnelle prospective	932	77,1 ± 59,1 mois	Pas de différence significative sur la mortalité	p = 0,162
Tern et al.(70)	2018	MAP	Statine vs no statine	Revue rétrospective	678	69,9 mois	Groupe statine : diminution	p < 0,01
Parmar GM et al.(48)	2019	MAP post revascularisation	Statine vs no statine	Revue rétrospective	488	88 mois	Groupe statine : Amélioration survie globale,	p < 0,04
Peters F et al.(49)	2020	MAP	Statine vs no statine	Revue rétrospective	10922 dont 4224 en IC et 6698 en CI	1277 jours	Groupes statines IC et CI : diminution mortalité	IC : HR 0,75 IC 95% 0,68 – 0,84 CI : HR 0,80 IC à 95%, 0,70–0,92

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

[Évaluation de la prise en charge des dyslipidémies chez les patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs : revue de la littérature et étude observationnelle à partir du registre COPART.]

Introduction : les patients avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) font partie des patients à très haut risque cardiovasculaire. Leur objectif de LDL-cholestérol (LDL-C), selon les recommandations de l'ESC/EAS 2016, est <70mg/dl. **Objectif** : évaluation de la prise en charge des dyslipidémies chez les patients avec une AOMI. **Méthodes** : **1/** revue de la littérature sur les traitements hypolipémiants chez les artériopathes **2/** à partir du registre COPART, calcul du nombre de patients atteignant, à l'admission à l'hôpital les objectifs de LDL-C définis par l'ESC/EAS 2016 et recherche des facteurs associés à leur obtention **3/** comparaison en fonction de leurs taux de LDL-C (\geq ou<70mg/dl), du nombre de nouveaux événements cardiovasculaires, à un an. **4/** estimation du nombre de patients pouvant bénéficier d'évolocumab, en adaptant les critères FOURIER. **Résultats** : Notre population d'étude inclue 1852 patients du registre COPART, de 2006 à 2017. 39,6% avaient un LDL-C<70mg/dl (IC 95% 37,3-41,8). A un an de l'hospitalisation index, le nombre d'événements indésirables majeurs au niveau des membres était plus faible dans le groupe LDL-C<70mg/dl comparé au groupe LDL-C \geq 70mg/dl (p=0,022). Les facteurs associés à un LDL-C<70mg/dl étaient, en partie, le diabète, la dyslipidémie, la coronaropathie et la fibrillation atriale. Parmi les 2151 patients évaluable du registre COPART, 313 étaient éligibles à un traitement par evolocumab, selon les critères de l'étude FOURIER, soit 14,6% (CI 95% 13,1-16,1). **Conclusion** : nos résultats mettent en évidence qu'un nombre insuffisant de patients atteignent les objectifs de taux de LDL-C définis par l'ESC/EAS en 2016, que les événements périphériques lors du suivi sont plus rare en cas de contrôle et qu'un nombre substantiel de sujets seraient éligibles à la prescription d'évolocumab.

Mots-clés : Cohorte des Patients ARTeriopathes, Artériopathies oblitérante des membres inférieurs, Dyslipidémie, Pronostic

Evaluation dyslipidemias management of patients with lower extremity artery disease : literature review and observational study from the COPART registry.

Introduction: Patients with lower extremity artery disease (LEAD) are at very high cardiovascular risk. LDL-cholesterol (LDL-C) target, as recommended by ESC/EAS 2016, is <70mg/dl. **Objective**: to study dyslipidemia management in patients with LEAD. **Methods**: **1/** literature review on lipid-lowering treatments in LEAD. **2/** from the COPART registry, work out the number, at the hospital admission, of patients reaching the LDL-C objectives, defined by the ESC/EAS 2016. Identification of factors associated with the achievement of this objective. **3/** LDL-C levels based comparison (\geq or<70mg/dl) of cardiovascular events at one year. **4/** estimated number of patients who could benefit from evolocumab according to FOURIER criteria. **Results**: Our study population included 1852 patients from the COPART registry, from 2006 to 2017. 39.6% had an LDL-C<70mg/dl (CI 95% 37.3-41.8). At one year of the index hospitalization, the number of major adverse events in the limbs (MALE) was lower in the LDL-C<70mg/dl group compared to the LDL-C \geq 70mg/dl group (p=0.022). Factors associated with an LDL-C<70mg/dl were diabetes, dyslipidemia, coronary artery disease and atrial fibrillation. Among the 2151 patients studied from the COPART registry, 313 were eligible to benefit evolocumab, according to FOURIER criteria, 14.6% (CI 95% 13.1-16.1). **Conclusion**: a limited number of patients with LEAD meet the LDL-C objectives. The risk MALE was reduced in case of LDL-C<70mg/dl. According FOURIER criteria, in our cohort overall 14% of the subjects would be eligible to evolocumab prescription.

Keywords : COPART : Cohorte des Patients ARTeriopathes, Peripheral artery disease, Dyslipidemia Prognosis

