## L'année cardiologique

# Quoi de neuf en prévention cardiovasculaire ?

## Des recommandations, des essais, des études post-essai, des méta-analyses…

**F. DELAHAYE.**
Service de Cardiologie,
Hôpital Louis Pradel, BRON.

### Des recommandations sur les statines en prévention primaire

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité aux États-Unis. Elles y sont la cause de plus de 25 % des décès. La maladie coronaire y est la première cause de décès, elle compte pour 43 % des décès attribuables aux maladies cardiovasculaires. En 2019, 558 000 décès étaient causés par la maladie coronaire, 100 000 par un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique.

L'USPSTF (service de prévention des États-Unis, *US Preventive Services Task Force*) a actualisé ses recommandations de 2016 [1]. Il recommande que les cliniciens *prescrivent* une statine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans ≥ 10 % (recommandation de niveau B). Il recommande que les cliniciens *proposent* une statine pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle, tabagisme) et un risque de maladie cardiovasculaire à 10 ans entre 7,5 et 10 % (recommandation de niveau C). Il conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour mesurer la balance bénéfice-risque de l'initiation d'une statine en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les adultes âgés de plus de 75 ans.

### L'essai DANCAVAS

L'essai DANCAVAS (*Danish cardiovascular screening*) est un essai contrôlé randomisé en groupes parallèles qui a inclus des hommes âgés de 65 à 74 ans vivant dans 15 villes danoises [2]. Ces hommes ont été randomisés (selon un rapport 1/2) à avoir un dépistage (groupe "invité") ou pas (groupe contrôle) d'une maladie cardiovasculaire infraclinique. Le dépistage comportait un scanner sans injection calé sur l'électrocardiogramme, pour déterminer le score calcique coronaire et pour détecter un anévrysme ou une fibrillation atriale, l'index bras-cheville de pression artérielle pour détecter une artériopathie périphérique et une hypertension, et une prise de sang pour détecter un diabète et une hypercholestérolémie. Le critère de jugement était les décès de toutes causes. 16 736 hommes ont été randomisés dans le groupe invité et 29 790 dans le groupe contrôle. 63 % des hommes du groupe invité ont eu les examens de dépistage. Après un suivi médian de 5,6 ans, 12,6 % des hommes du groupe invité et 13,1 % des hommes du groupe contrôle sont décédés (HR : IC 95 % : 0,90-1,00 ; p = 0,06). Donc, après plus de 5 ans, l'invitation à avoir un dépistage cardiovasculaire complet n'a pas significativement réduit l'incidence des décès de toutes causes chez des hommes âgés de 65 à 74 ans.

### L'essai TRANSLATE-TIMI70

Le vupanorsen est un oligonucléotide anti-sens ciblé sur le foie qui inhibe la synthèse de la protéine angiopoietin-like 3 (ANGPTL3). Dans l'essai TRANSLATE-TIMI70 (*Targeting ANGPTL3 with an Antisense oligonucleotide in adults with dyslipidemia*), des adultes qui avaient une cholestérolémie non des HDL ≥ 1 g/L et une triglycéridémie entre 1,5 et 5 g/L alors qu'ils prenaient une statine ont été randomisés en double insu et ont reçu en sous-cutané un placebo ou une des 7 doses de vupanorsen (80, 120 ou 160 mg toutes les 4 semaines ou 60, 80, 120 ou 160 mg toutes les 2 semaines) [3]. Le critère de jugement principal était la modification de la cholestérolémie non des HDL à 24 semaines. 286 sujets ont été randomisés, 44 ont reçu le placebo et 242 du vupanorsen. La cholestérolémie non des HDL médiane était de 1,32 g/L et la triglycéridémie médiane de 2,16 g/L. Le vupanorsen a entraîné une diminution significative de la cholestérolémie

# L'année cardiologique

non des HDL par rapport au placebo, de 22 % dans le groupe 60 mg toutes les 2 semaines à 28 % dans le groupe 80 mg toutes les 2 semaines ($p < 0,001$ pour toutes les doses). La diminution de la triglycéridémie était dose-dépendante, de 41 % à 57 % (tous les $p < 0,001$). Les taux d'ANGPTL3 étaient diminués de façon dose-dépendante de 70 à 95 % (tous les $p < 0,001$).

## Une "polypilule" pour la prévention cardiovasculaire secondaire

Le terme "polypill" a 20 ans et fut créé par Wald et Law [4].

Une pilule, incluant les médicaments associés à une amélioration du pronostic (aspirine, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et statine), a été proposée comme approche simple de prévention secondaire des décès cardiovasculaires et des complications après infarctus du myocarde.

SECURE (Secondary prevention of cardiovascular disease in the elderly) est un essai contrôlé randomisé multinational en ouvert de phase 3 dans lequel les patients qui ont eu un infarctus du myocarde dans les six mois précédents ont eu, soit une stratégie basée sur la "polypilule" soit les soins habituels [5]. La polypilule comportait 100 mg d'aspirine, 2,5, 5 ou 10 mg de ramipril et 20 ou 40 mg d'atorvastatine. La prescription était d'abord de 100 mg d'aspirine, 2,5, 5 ou 10 mg de ramipril et 40 mg d'atorvastatine. L'investigateur pouvait diminuer la dose d'atorvastatine à 20 mg selon l'histoire du patient ou les résultats biologiques. En ce qui concerne le ramipril, la dose initiale était de 2,5 mg chez les patients qui n'avaient pas reçu de ramipril auparavant ; chez ceux qui recevaient un IEC auparavant, le traitement était commencé avec la dose bioéquivalente de ramipril. La dose était augmentée jusqu'à 10 mg s'il n'y avait pas d'effets secondaires. Les patients devaient avoir au moins 75 ans ou bien au moins 65 ans et au moins un des facteurs de risque suivants : diabète, dysfonction rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min/1,73 $m^2$), antécédent d'infarctus du myocarde avant l'infarctus index, antécédent de revascularisation coronaire ou antécédent d'AVC. L'âge moyen des patients inclus a été de 76 ans.

Le critère de jugement principal était l'ensemble des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde de type 1 non fatals, AVC ischémiques non fatals et revascularisations en urgence. Au total, 2 499 patients ont été randomisés et ont été suivis pendant une médiane de 36 mois. L'événement primaire est survenu chez 118 des 1 237 patients (9,5 %) du groupe polypilule et chez 156 des 1 229 patients (12,7 %) du groupe soins habituels (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,60-0,96 ; p = 0,02) (***fig. 1***). L'adhésion au traitement a été meilleure dans le groupe polypilule que dans le groupe soins habituels. Le taux d'événements secondaires a été similaire dans les deux groupes.

## Un essai comparant le régime méditerranéen et le régime pauvre en graisses en prévention secondaire

Le régime méditerranéen et le régime pauvre en graisses sont efficaces en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. Les investigateurs de l'essai CORDIOPREV ont comparé ces deux régimes dans un essai de prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire [6]. CORDIOPREV était un essai randomisé monocentrique à Cordoba en Espagne. Les patients avaient une coronaropathie. La durée du suivi a été de 7 ans. Les participants savaient quel régime ils suivaient, les investigateurs, les médecins et les membres du comité d'adjudication ne le savaient pas. Les deux régimes sont présentés dans le ***tableau I***. Des diététiciens réalisaient les interventions diététiques. Le critère de jugement primaire était un critère composite d'événements cardiovasculaires majeurs : infarctus du myocarde, revascularisations, AVC ischémiques, artériopathies périphériques et décès de cause cardiovasculaire. 1 002 patients ont été inclus entre 2009 et 2012. L'âge

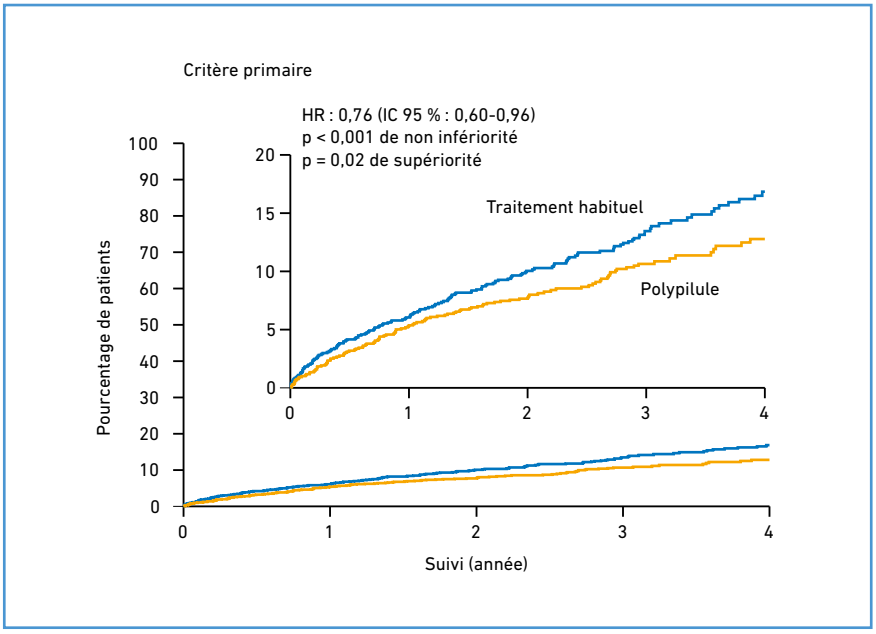


**Fig. 1 :** Événements primaires dans l'essai SECURE.

| | Groupe régime méditerranéen | Groupe régime pauvre en graisses |
|---|---|---|
| **Huiles (incluant les huiles utilisées pour cuisiner, les sauces et les repas consommés à l'extérieur)** | 60 ml (40 à 60 g) ou plus d'huile d'olive vierge extra/j. | Moins de 30 ml (20 à 30 g) d'huile végétale (tournesol ou olive standard)/j. |
| **Fruits** | 3 portions ou plus de fruits frais et jus de fruit naturel/j. | 3 portions ou plus de fruits frais, congelés, en boîte ou séchés/j. |
| **Légumes** | 2 portions ou plus/j (et au moins une portion crue) | 2 portions ou plus/j (frais, congelés, en boîte, sans graisses, sauce ou sel ajoutés) |
| **Céréales et pommes de terre** | 6 portions de céréales entières/j (complètes de préférence) | 6 à 11 portions de céréales (de préférence complètes) et de pommes de terre/j. |
| **Légumineuses** | 3 portions ou plus par semaine | 6 ou 11 portions/j. |
| **Produits laitiers** | 2 portions/j. | 2 ou 3 portions de produits laitiers allégés ou demi-écrémés /j. |
| **Noix** | 3 portions ou plus de noix natures ou grillées/semaine | Consommation occasionnelle (1 portion ou moins) nature ou grillées/semaine |
| **Poissons et fruits de mer** | 3 portions ou plus de poissons gras/semaine | Poissons maigres. Limiter les poissons gras ou les fruits de mer frits à l'huile à 1 portion/semaine |
| **Viandes blanches** | Poulet, dinde, lapin plutôt que viande rouge. Enlever la peau et la graisse visible | Volaille sans peau et morceaux maigres |
| **Viandes rouges ou transformées** | Moins d'1 portion/semaine | 1 portion/semaine ou moins |
| **Œufs** | 2 à 4 portions/semaine | 2 jaunes d'œufs ou moins/semaine |
| **Produits de boulangerie industrielle, pâtisseries et bonbons** | 1 portion/semaine ou moins | 1 portion/semaine ou moins |
| **Beurre et margarine** | Non autorisés | 1 portion/semaine ou moins |
| **Vins** | Consommation optionnelle et seulement si consommateurs habitués (1 verre/j pour les femmes, 2 verres/j pour les hommes) | Non autorisés |
| **Boissons gazeuses ou sucrées** | Moins d'1 boisson/j. | Moins d'1 boisson/j. |
| **Techniques culinaires** | Préparer un sofrito (sauce maison faite d'ail, oignon, herbes aromatiques, tomates, mijotés à l'huile d'olive) 2 fois ou plus/semaine | Utiliser des méthodes de cuisson pauvres en graisse : rôtir, griller, cuire au four, pocher |

**Tableau I :** Recommandations diététiques dans l'essai CORDIOPREV.

moyen était de 59 ans, 82 % des patients étaient des hommes. Le critère de jugement primaire est survenu chez 87 des 502 patients suivant le régime méditerranéen et chez 111 des 500 patients suivant le régime pauvre en graisses, soit des taux d'événements pour 1 000 patients-années de 28,1 (27,9-28,3) dans le groupe régime méditerranéen et de 37,7 (37,5-37,9) dans le groupe pauvre en graisses (p = 0,039) (***fig. 2***). Donc, en prévention secondaire, le régime méditerranéen a été supérieur au régime pauvre en graisses.

Curieusement, ces résultats n'ont suscité presque aucun commentaire…

## Une méta-analyse des effets des statines sur les symptômes musculaires

Le traitement par statine est efficace pour la prévention cardiovasculaire et est largement prescrit, mais il expose "fréquemment" à des myalgies ou à une faiblesse musculaire.

La *Cholesterol treatment trialists collaboration* a publié une méta-analyse sur données individuelles des essais randomisés en double insu de grande taille des effets des statines sur les symptômes musculaires [7]. Les essais ont été inclus dans cette méta-analyse si au moins 1 000 patients ont été inclus dans l'essai, si la durée du suivi était d'au moins 2 ans, si l'essai était en double aveugle d'une statine *vs* placebo ou d'une statine à plus forte dose *vs* une statine à plus faible dose. Au total, ont été inclus 19 essais d'une

# L'année cardiologique

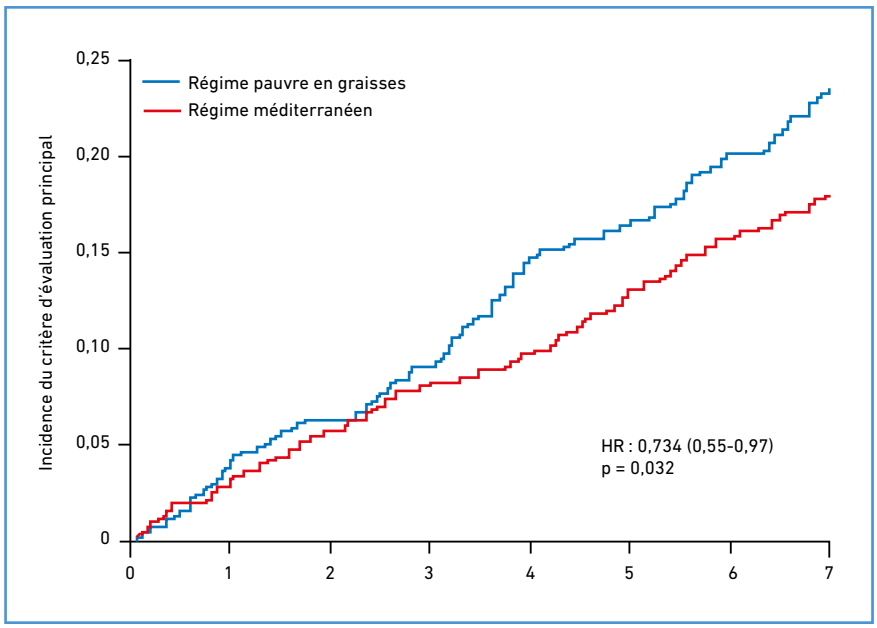


**Fig. 2 :** Événements cardiovasculaires majeurs dans l'essai CORDIOPREV.

statine *vs* placebo (123 940 patients) et 4 d'une dose plus forte *vs* une dose plus faible (30 724 patients).

Pour les 19 essais *vs* placebo, l'âge moyen était de 63 ± 8 ans, 28 % des patients étaient des femmes, 48 % des patients avaient des antécédents de maladie vasculaire, 18 % un diabète. La durée médiane du suivi a été de 4,3 ans. 27,1 % des patients prenant une statine et 26,6 % des patients prenant un placebo ont rapporté des myalgies ou une faiblesse musculaire (rapport de taux : 1,03 ; IC 95 % : 1,01-1,06). Pendant l'année 1, le traitement par statine a produit une augmentation relative des myalgies et faiblesses musculaires de 7 %, ce qui correspond à un excès absolu de 11 événements pour 1 000 patients-années, ce qui indique que seulement 1 sur 15 de ces rapports par les patients de symptômes musculaires attribués au traitement par statine était effectivement dû à la statine. Après la première année, il n'y avait pas d'excès significatif de rapports de symptômes musculaires.

Les doses plus fortes (40-80 mg d'atorvastatine ou 20-40 mg de rosuvastatine 1 fois par jour) ont entraîné un rapport de taux plus élevé que les doses plus faibles par rapport au placebo (1,08 [1,04-1,13] *vs* 1,03 [1,00-1,05]).

En conclusion, le traitement par statine entraîne un petit excès de douleurs musculaires, surtout légères. Plus de 90 % des rapports de symptômes musculaires par les patients recevant une statine n'était pas dus à la statine.

## Une méta-analyse sur le score calcique

Le score calcique coronaire est utilisé pour aider à évaluer le statut et le risque cardiovasculaires des patients. Cependant, en prévention primaire, son intérêt au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels est incertain.

Les investigateurs de cette méta-analyse ont cherché toutes les études de cohorte en prévention primaire qui utilisaient un calculateur de risque de maladies cardiovasculaires recommandé par les textes de recommandation nationaux (score de risque de Framingham, QRISK, NZ PREDICT, NORRISK, SCORE) et évaluaient le gain apporté par le score calcique coronaire pour apprécier le risque de futur événement cardiovasculaire [8].

Six études ont été identifiées, trois aux États-Unis, une aux Pays-Bas, une en Allemagne et une en Corée du Sud. La statistique C pour les modèles de risque de maladie cardiovasculaire sans le score calcique coronaire allait de 0,693 à 0,800. Le gain de la statistique C en ajoutant le score calcique coronaire était de 0,036. Parmi les patients classés à bas risque par le score de risque et reclassés à risque intermédiaire ou élevé en ajoutant le score calcique coronaire, 85 à 96 % n'ont pas eu d'événement cardiovasculaire durant le suivi, qui a duré de 5 à 10 ans.

La conclusion des auteurs est que l'ajout du score calcique coronaire au score de risque traditionnel n'apporte pas de bénéfice clinique.

## Une étude post-essai après l'essai HPS3/TIMI55-REVEAL

Les résultats de l'essai HPS3/TIMI55 – REVEAL (*Randomized evaluation of the effects of anacetrapib through lipid modification*) ont été publiés en 2017 [9]. REVEAL est un essai de l'anacétrapib, un inhibiteur de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP). Rappelons qu'il y avait une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de décès dans le groupe torcétrapib dans l'essai ILLUMINATE [10] et que l'effet du dalcétrapib dans l'essai dal-OUTCOMES [11] et de l'évacétrapib dans l'essai ACCELERATE [12] était neutre. REVEAL est un essai randomisé en double insu contre placebo qui a inclus 30 449 adultes qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse, qui prenaient de l'atorvastatine à forte dose et qui avaient une cholestérolémie des LDL moyenne à 0,61 g/L (1,58 mmol/L), une cholestérolémie non-HDL à 0,92 g/L (2,38 mmol/L) et une cholestérolémie des HDL moyenne à 0,40 g/L (1,03 mmol/L). Les patients recevaient soit 100 mg d'anacétrapib une

fois par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal était un premier événement coronaire majeur, combinaison des décès coronaire, infarctus du myocarde et revascularisations coronaires. Après un suivi médian de 4,1 ans, le critère de jugement principal est survenu chez 10,8 % des patients prenant de l'anacétrapib et chez 11,8 % des patients prenant un placebo, soit un rapport de taux à 0,91 (IC 95 % : 0,85-0,97 ; p = 0,004). Au mitan de l'essai, la cholestérolémie des HDL moyenne était plus haute de 0,43 g/L (1,12 mmol/L) dans le groupe anacétrapib que dans le groupe placebo, une différence relative de 104 %, et la cholestérolémie des non-HDL moyenne était plus basse de 0,17 g/L (0,44 mmol/L), une différence relative de –18 %.

L'article de 2022 rapporte les résultats au-delà de la période de suivi prévue [13]. 26 129 survivants ont participé à l'étude post-essai, sans connaître leur traitement original. Il y a eu une réduction proportionnelle de l'incidence des événements coronaires majeurs dans le groupe anacétrapib pendant la période d'étude (médiane : 4,1 ans). Pendant le suivi prolongé (médiane : 2,2 ans), il y a eu une réduction supplémentaire de 20 % (10-29 % ; p < 0,001). Globalement, il y a eu une réduction proportionnelle des événements coronaires majeurs de 12 % (7-17 % ; p < 0,001) pendant le suivi total d'une durée médiane de 6,3 ans, ce qui correspond à une réduction absolue de 1,8 % (1,0-2,6 %).

## Des études d'extension (FOURIER-OLE) après l'essai FOURIER

Après la fin de l'essai FOURIER, les patients ont pu prendre de l'évolocumab dans des études d'extension en ouvert (FOURIER-OLE) aux États-Unis et en Europe [14].

Les résultats de l'essai FOURIER ont été publiés en 2017 [15, 16]. Cet essai a inclus 27 564 patients qui avaient une maladie vasculaire athéroscléreuse et une cholestérolémie des LDL d'au moins 0,7 g/L (1,8 mmol/L) et qui prenaient une statine. Les patients ont reçu soit de l'évolocumab, une proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9), 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg chaque mois, soit un placebo, par voie sous-cutanée. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde, les AVC, les hospitalisations pour angor instable et les revascularisations coronaires. La durée médiane du suivi a été de 2,2 ans. À 48 semaines, la réduction de la cholestérolémie des LDL avec l'évolocumab, par rapport au placebo, a été de 59 %, d'une valeur médiane de base à 0,92 g/L (2,4 mmol/L) à 0,30 g/L (0,78 mmol/L) (p < 0,001). Par rapport au placebo, l'évolocumab a significativement réduit le taux du critère de jugement principal : 9,8 % *vs* 11,3 % (HR : 0,85 ; 0,79-0,92 ; p < 0,001). Les réactions aux sites d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe évolocumab : 2,1 % *vs* 1,6 %. Quatre semaines après l'inclusion dans l'essai, la cholestérolémie des LDL était < 0,5 mmol/L chez 10 % des patients, entre 0,5 et 1,3 mmol/L chez 31 % des patients, entre 1,3 et 1,8 mmol/L chez 13 % des patients, entre 1,8 et 2,6 mmol/L chez 29 % et ≥ 2,6 mmol/L chez 17 % des patients. Comme le montre la ***figure 3***, la relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements primaires et secondaires était continue et très significative.

Les données des deux études de FOURIER-OLE (6 635 patients) ont été regroupées. La durée médiane de suivi a été de 5 ans, au maximum 8,4 ans. Pendant le suivi dans FOURIER-OLE, les patients originellement randomisés dans le groupe évolocumab dans l'essai parent ont eu un risque de 15 % inférieur de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire (HR : 0,85 ; 0,75-0,96 ; p = 0,008), un risque de 20 % inférieur de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (HR : 0,80 ; 0,68-0,93 ; p = 0,003), un risque de 23 % inférieur de décès cardiovasculaire (HR : 0,77 ; 0,60-0,99 ; p = 0,04).

En conclusion, l'abaissement de la cholestérolémie des LDL à long terme (jusqu'à plus de 8 ans) avec l'évolocumab était associé avec la persistance de taux bas d'événements.

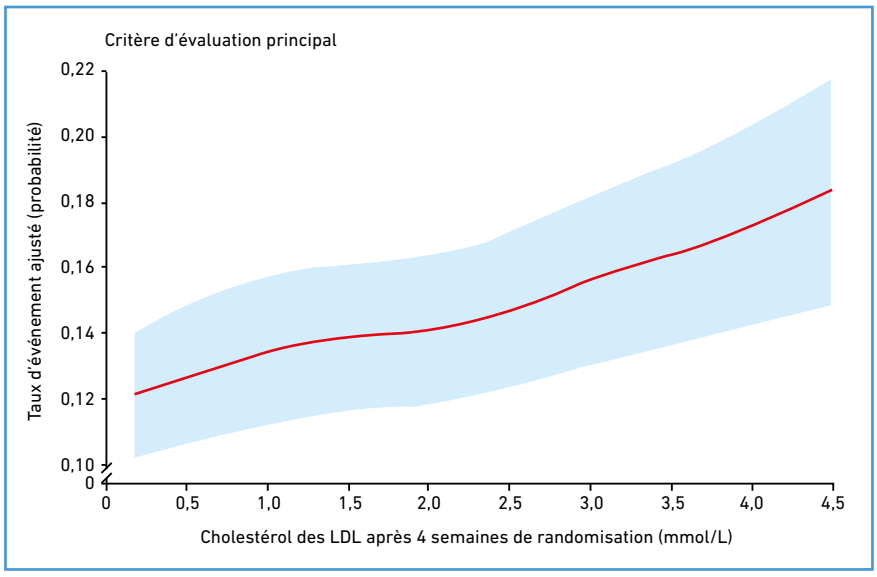


**Fig. 3 :** Relation entre la cholestérolémie des LDL et le taux d'événements dans l'essai FOURIER.

# L'année cardiologique

## BIBLIOGRAPHIE


1. US Preventive Services Task Force… Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 2022;328:746-753.
2. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM *et al.* Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med*, 2022;387:1385-1394.
3. Bergmark Ba, Marston Na, Bramson CR *et al.* Effect of Vupanorsen on Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*, 2022;145:1377-1386.
4. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003;326:1419.
5. Castellano Jm, Pocock Sj, Bhatt Dl *et al.* Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*, 2022;387:967-977.
6. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD *et al.* Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2022;399:1876-1885.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*, 2022;400:832-845.
8. Bell KJL, White S, Hassan O *et al.* Evaluation of the Incremental Value of a Coronary Artery Calcium Score Beyond Traditional Cardiovascular Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2022;182:634-642.
9. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;377:1217-1227.
10. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M *et al.* Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 2007;357:2109-2122.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012;367:2089-2099.
12. Lincoff AM, Nicholls LJ, Riesmeyer JS *et al.* Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1933-1942.
13. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J*, 2022;43:1416-1424.
14. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD *et al.* Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2022;146:1109-1119.
15. Sabatine Ms, Giugliano RP, Ketch AC *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017;376:1713-1722.
16. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG *et al.* Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab : a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*, 2017;390:1962-1971.


L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.