



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Prise en charge de la maladie coronaire chronique : vers de nouvelles recommandations ?

Management of chronic coronary artery disease: are new guidelines warranted?

P. Guedeney, G. Montalescot*

Département de cardiologie (AP-HP) - INSERM UMRS 1166, institut de cardiologie, Groupe de recherche ACTION, Sorbonne Universités, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

MOTS CLÉS

Maladie coronaire stable ;
Antiagrégation plaquettaire ;
Anticoagulants oraux directs ;
Prévention secondaire

Résumé

Malgré leur dénomination, les patients présentant une maladie coronaire « stable » ou chronique demeurent à haut risque de complications cardiovasculaires. La réduction du risque ischémique passe par une action préventive sur les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'athérosclérose et sa complication ultime, la thrombose artérielle. Si la nécessité d'un traitement antithrombotique au long cours en prévention secondaire fait l'objet d'un consensus ancien, sa modalité précise a été le sujet de nombreuses études, évaluant différentes combinaisons d'agents antiplaquettaires et/ou anticoagulants. Récemment, les associations aspirine (75-100 mg/j) + ticagrélor (60 mg × 2/j) ou rivaroxaban (2,5 mg × 2/j), chez des groupes définis de patients à haut risque ischémique, ont surpassé la monothérapie à faible dose d'aspirine. La prévention secondaire chez ces patients inclut également un contrôle des risques résiduels lipidiques et inflammatoires. Les inhibiteurs de proprotéines convertases subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ont permis une amélioration du pronostic des patients coronariens présentant un taux de LDL-cholestérol > 70 mg/dL malgré un traitement bien conduit par statine à la dose optimale tolérée. L'utilisation d'inhibiteur sélectif de l'interleukine-1 β a également réduit le risque de complications cardiovasculaires chez des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde présentant un syndrome inflammatoire chronique. Enfin, deux nouvelles molécules, l'empagliflozine, un inhibiteur du sodium/glucose cotransporteur 2, et le liraglutide, un analogue du glucagon-like peptide 1, ont permis d'obtenir une réduction de la mortalité chez les patients diabétiques coronariens. Une mise à jour des recommandations européennes de la prise en charge de la maladie coronaire chronique est donc nécessaire pour prendre en compte ces différentes avancées thérapeutiques.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant :

Adresse e-mail : gilles.montalescot@aphp.fr (G. Montalescot).

KEYWORDS

Stable coronary artery disease;
Antiplatelet therapy;
Non-vitamin K oral anticoagulant;
Secondary prevention

Summary

Despite their name, patients with chronic coronary disease remain at high risk of adverse event. Their ischemic risk can be reduced through preventive actions affecting the pathophysiological mechanisms involved in atherosclerosis, and its ultimate complication, arterial thrombosis. If the value of a chronic antithrombotic treatment, for secondary prevention, has long been proven, the specific modality of such treatment has been intensively debated, with numerous studies evaluating various associations of antiplatelet and/or anticoagulant agents. Recently, the association of aspirin plus low-dose ticagrelor or rivaroxaban, in delimited high-risk subgroups of patients, has resulted in approved outcomes, including a significant reduction of mortality, compared to the gold-standard, low-dose aspirin. Secondary prevention is not limited to antithrombotic agents and also includes the control of the residual cholesterol and inflammatory risks. Proproteinase convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors have been associated with improved outcomes, in patients with coronary artery disease and LDL-C > 70 mg/dL despite optimized lipid-lowering-therapy. Canakinumab, an interleukin-1 β inhibitor, has also improved outcomes in patients with prior myocardial infarction and chronic inflammatory syndrome. Finally, empagliflozin and liraglutide, have been associated with significant mortality reduction, in diabetic patients with coronary artery disease. Overall, an update of the current European guideline is therefore necessary, to take into account these therapeutic achievements.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
CJP	Critère de jugement principal
DAP	Double antiagrégation plaquettaire
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hsCRP	C-réactive protéine ultrasensible
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IDM	Infarctus du myocarde
OR	<i>Odds Ratio</i>
SCA	Syndrome coronaire aigu

les 28 472 patients atteints d'une coronaropathie stable, enrôlés dans le registre international REACH et suivis pendant 3 ans, près d'un tiers ont présenté le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) ou hospitalisation pour un autre événement vasculaire [4]. Les patients avec un antécédent d'IDM demeurent tout particulièrement à risque, même à distance de l'épisode initial. Le registre national suédois a rapporté que parmi les patients hospitalisés pour IDM entre 2006 et 2011 et demeurés asymptomatiques dans l'année suivant l'épisode, une récurrence d'IDM, un AVC ou un décès d'origine cardiovasculaire étaient observés chez 20 % de la population, dans les 3 ans [5]. Il est par ailleurs important de souligner que 10 à 15 % des patients porteurs d'une coronaropathie présentent également d'autres atteintes athérosclérotiques, notamment cérébrovasculaires ou des membres inférieurs, associées à un risque accru de mortalité, d'infarctus et d'AVC [4,6,7].

Maladie coronaire chronique : épidémiologie et retentissement clinique

L'athérosclérose demeure la première cause de mortalité dans le monde avec près d'un décès sur quatre lié à une maladie coronaire ou cérébrovasculaire [1]. En 2015, près de 110 millions de personnes ont une cardiopathie ischémique [2]. La maladie coronaire dite stable ou chronique est une des formes les plus fréquentes de l'athérosclérose et inclut les patients porteurs d'un angor chronique ou devenus secondairement asymptomatiques, à distance d'un épisode coronaire aigu [3]. Le terme « stable » est cependant trompeur, car ces patients demeurent à haut risque de récurrences ischémiques. Ainsi, parmi

Intérêts et limites de l'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire

L'aspirine à faible dose (75-100 mg/j) est le traitement antithrombotique de référence de la prise en charge de la maladie coronaire chronique, validé dans les recommandations européennes de 2013, dans la continuité d'un consensus d'expert de l'ESC datant de 2004 [3,8]. En effet, il est estimé que la monothérapie par aspirine s'accompagne d'une réduction absolue de 0,46 %/an de la mortalité liée à une maladie coronaire, de 1 %/an du risque d'IDM et de 1,49 %/an du risque d'événement de mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC [9]. Chez les patients intolérants à l'aspirine, l'utilisation du clopidogrel est recommandée suite aux résultats de l'étude CAPRIE où une

stratégie de prévention secondaire par clopidogrel (75 mg/j) avait été comparée à l'aspirine (375 mg/j) chez 19 185 patients avec un antécédent d'IDM, d'AVC ou d'artériopathies périphériques [3,10]. L'utilisation du clopidogrel était associée à une réduction relative du risque de mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC de 8,7 % ([IC 95 % : 0,3-16,5] ; $p = 0,043$), sans différence significative sur les taux de saignements.

Cependant, malgré une utilisation adéquate de la monothérapie antiplaquettaire, les complications ischémiques demeurent fréquentes, concernant jusqu'à 5 % des patients par an [7,11]. Ainsi d'autres stratégies de prévention, basées sur l'utilisation d'un agent antiplaquettaire plus puissant et/ou de différentes combinaisons d'antiagrégants plaquettaires, ont été évaluées. Dans l'étude CHARISMA, une bithérapie composée d'aspirine (75 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) a été comparée à l'aspirine + placebo, chez 15 603 patients avec antécédents de maladie coronaire, cérébrovasculaire, d'artériopathie périphérique ou présentant de multiples facteurs de risque cardiovasculaire [12]. Dans cette étude, la bithérapie antiplaquettaire n'a pas entraîné de réduction significative du critère de jugement principal (CJP) composé de la mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC (HR = 0,93 ; [IC 95 % : 0,83-1,05] ; $p = 0,22$). Cependant, dans une analyse *ad hoc* limitée aux patients les plus à risque, définis par un antécédent d'IDM, d'AVC ou d'artériopathie périphérique, la bithérapie antiplaquettaire était associée à une réduction significative du CJP (HR = 0,83 ; [IC 95 % : 0,72-0,96] ; $p = 0,01$), sans toutefois réduire significativement la mortalité cardiovasculaire et globale (HR = 0,87 ; [IC 95 % : 0,70-1,09] ; $p = 0,22$ et HR = 0,91 ; [IC 95 % : 0,77-1,09] ; $p = 0,32$, respectivement) [13]. Par ailleurs, la bithérapie antiplaquettaire était associée à un surrisque de complications hémorragiques modérées, selon la classification GUSTO (HR = 1,60 ; [IC 95 % : 1,16-2,2] ; $p = 0,004$), mais sans différence significative sur les hémorragies sévères (HR = 1,11 ; [IC 95 % : 0,81-1,54] ; $p = 0,51$). Dans l'étude TRA-2P-TIMI 50, le vorapaxar, un inhibiteur du récepteur PAR-1, a été comparé à un placebo chez des patients avec antécédents d'IDM ou d'AVC dans l'année précédant la randomisation ou d'artériopathie des membres inférieurs, traités par mono- ou bithérapie antiplaquettaire, selon la décision du médecin traitant [14]. Le vorapaxar a entraîné une réduction du CJP, composite de la mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC (HR = 0,88 ; [IC 95 % : 0,82-0,95] ; $p = 0,001$), sans réduction significative de la mortalité cardiovasculaire et au prix d'une augmentation des hémorragies cliniquement significatives et intracrâniennes (HR = 1,46 ; [IC 95 % : 1,36-1,57] et HR = 1,94 ; [IC 95 % : 1,39-2,70], respectivement $p < 0,001$). L'étude PEGASUS-TIMI 54, enfin, a enrôlé 21 162 patients avec un antécédent d'IDM, 1 à 3 ans avant randomisation. Les patients étaient randomisés en une association aspirine (75-150 mg/j) + ticagrélor (90 mg $\times$ 2/j ou 60 mg $\times$ 2/j) ou aspirine + placebo [15]. Après 3 ans de suivi, la bithérapie aspirine-ticagrélor était associée à une réduction de la mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC (HR = 0,85 ; [IC 95 % : 0,75-0,96] ; $p = 0,008$ pour ticagrélor 90 mg $\times$ 2/j et HR = 0,84 ; [IC 95 % : 0,74-0,95] ; $p = 0,004$ pour ticagrélor 60 mg $\times$ 2/j), au prix d'une augmentation des complications hémorragiques sévères (HR = 2,69 ; [IC 95 % : 1,96-3,70] ; $p < 0,001$ pour ticagrélor 90 mg $\times$ 2/j et HR = 2,32 ; [IC 95 % : 1,68-3,21] ; $p < 0,001$ pour ticagrélor 60 mg $\times$ 2/j). Il est important de noter que dans le sous-groupe des patients les plus à

risque, définis par la présence concomitante d'une atteinte vasculaire coronarienne et périphérique, la bithérapie par ticagrélor 60 mg $\times$ 2/j + aspirine avait entraîné une réduction de la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,47 ; [IC 95 % : 0,25-0,86] ; $p = 0,014$), sans toutefois réduire significativement la mortalité globale (HR = 0,52 ; [IC 95 % : 0,32-0,84] ; $p = 0,097$) [16].

L'étude GLOBAL LEADERS a testé, pour la première fois, le concept d'une monothérapie prolongée (23 mois au total) par ticagrélor (90 mg $\times$ 2/j) comparé à une bithérapie par aspirine + clopidogrel (75 mg/j) ou ticagrélor (90 mg $\times$ 2/j) pendant 12 mois, chez des patients initialement traités par 1 mois de bithérapie aspirine + ticagrélor (90 mg $\times$ 2/j), après une intervention coronaire percutanée [17]. La monothérapie par ticagrélor n'a pas entraîné de réduction significative de la mortalité globale ou des IDM avec nouvelles ondes Q de nécrose (HR = 0,87 ; [IC 95 % : 0,75-1,01]). Néanmoins la sécurité de ce traitement par ticagrélor en monothérapie est bonne et certains sous-groupes (syndromes coronaires aigus) semblent en bénéficier au plan ischémique. D'autres études en cours avec le ticagrélor ou le clopidogrel en monothérapie viendront apporter plus de lumière sur cette nouvelle stratégie de prévention secondaire.

Dans leur ensemble, ces résultats soulignent qu'une bithérapie antiplaquettaire prolongée, notamment par faible dose de ticagrélor associée à de l'aspirine, aurait pu représenter une option viable dans une population sélectionnée de patients à haut risque ischémique. Le surrisque hémorragique et l'absence de réduction de la mortalité, cependant, préviennent sa généralisation et soulignent les limites d'une stratégie de prévention basée sur l'inhibition plaquettaire seule [3]. Cependant, la faible dose de ticagrélor n'a pas obtenu de remboursement en France.

Rationnel du traitement anticoagulant en prévention secondaire dans la maladie coronaire

Même à distance d'un épisode coronaire aigu, la coagulation peut rester activée, avec génération de thrombine, favorisant la récurrence ischémique [18]. Par conséquent, l'utilisation d'agent anticoagulant présente un intérêt théorique dans la prévention au long cours de récurrence thrombotique chez les patients porteurs d'une maladie coronaire stabilisée. L'utilisation concomitante d'agents anticoagulant et antiagrégant plaquettaire permet une action globale de prévention de la thrombose, maximalisant leurs actions respectives. En effet, 20 ans avant l'étude COMPASS, Meade et al. avaient évalué l'impact respectif d'une faible dose de coumadine, avec un INR $< 1,5$ et d'aspirine 75 mg/j, chez des patients à haut risque de maladie cardiovasculaire [19]. L'utilisation concomitante de coumadine et d'aspirine avait entraîné une réduction du risque d'événement cardiovasculaire plus importante qu'avec chaque traitement isolé.

Malgré cette première étude, l'association d'antivitamine K (AVK) et d'antiagrégant plaquettaire dans la prise en charge au long cours de la maladie cardiovasculaire s'est avérée décevante. Lamberts et al., utilisant le registre national danois, ont montré que l'ajout d'aspirine ou de clopidogrel à un traitement

chronique par AVK, chez des patients porteurs d'une coronaropathie stable et d'une fibrillation atriale (FA), était associé à une augmentation des complications hémorragiques majeures (HR = 1,5 ; IC 95 % : 1,23-1,82) sans réduction significative de la mortalité coronaire ou de la récurrence d'IDM [20]. Dans l'étude WAVE, enrôlant des patients atteints d'artériopathies périphériques en rythme sinusal, l'ajout d'AVK à une monothérapie antiplaquettaire n'avait pas entraîné de réduction significative de la survenue de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM ou d'AVC (HR = 0,92 ; [IC 95 % : 0,73-1,16] ; $p = 0,48$), mais s'accompagnait d'une majoration du risque d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital (HR = 3,41 ; [IC 95 % : 1,84-6,35] ; $p < 0,001$) [21].

Ces résultats peuvent être expliqués par les limites pharmacologiques des AVK (Tableau 1), à l'origine d'importantes variations d'efficacité inter- et intra-individuelles et justifiant une surveillance biologique régulière [22].

Changement de paradigme avec les anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été développés afin de pallier les limites pharmacodynamiques des AVK (Tableau 1). Le rivaroxaban, particulièrement, a été évalué en prévention secondaire dans les suites d'un syndrome coronaire aigu (SCA) dans l'étude ATLAS ACS-TIMI 46 [23].

Différents dosages de rivaroxaban (5, 10, 15 et 20 mg) avaient été évalués en association à une mono- ou bithérapie antiplaquettaire. Dans son ensemble, l'utilisation du rivaroxaban, comparé au placebo, a permis une réduction significative du critère de jugement principal composé de la mortalité toutes causes, IDM ou AVC (HR = 0,60 ; [IC 95 % : 0,50-0,96] ; $p = 0,027$), au prix d'une augmentation (croissante avec le dosage) de la survenue de saignements cliniquement significatifs (HR = 2,21 ; [IC 95 % : 1,25-3,91] pour rivaroxaban 5 mg, HR = 5,06 ; [IC 95 % : 3,45-7,42], pour rivaroxaban 20 mg).

Ces résultats ont souligné la nécessité de recourir à des doses d'AOD plus faibles que celles employées pour la prévention des complications thromboemboliques de la FA afin de maintenir une balance bénéfices/risques acceptable entre prévention ischémique et risque hémorragique. Ainsi, dans l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51, le rivaroxaban, à la dose de 2,5 mg $\times$ 2/j ou 5 mg $\times$ 2/j, avait été comparé à un placebo, chez des patients ayant présenté un SCA, et avait entraîné une réduction du critère combiné de la mortalité coronaire, IDM ou AVC (HR = 0,84 ; IC 95 % : 0,74-0,96 ; $p = 0,008$) [24]. Cette fois-ci cependant, et pour la première fois, une réduction de la mortalité cardiovasculaire et globale avait été observée avec le rivaroxaban 2,5 mg $\times$ 2/j (HR = 0,66 ; [IC 95 % : 0,51-0,86] ; $p = 0,002$ et HR = 0,68 ; [IC 95 % : 0,53-0,87] ; $p = 0,002$, respectivement). La généralisation de l'emploi du rivaroxaban dans cette indication avait été cependant limitée

Tableau 1. Comparaison des propriétés pharmacologiques des agents anticoagulants.

Agent anticoagulant	Cible	Prométabolite	Biodisponibilité	Posologie	Demi-vie (heure)	Modalité d'élimination	Interaction pharmacologique	Surveillance biologique requise
Coumadine	Facteurs II, VII, IX et X et protéines S et C	Non	100 %	Prise unique quotidienne	35-45	Hépatique	Cytochrome CYP450, CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, 3A4 Antibiotique, antifongique, nourriture	Oui
Dabigatran	Thrombine	Oui	3-7 %	Deux fois par jour	12-17	80 % d'excrétion urinaire	Inhibiteur ou inducteur de P-GP	Non
Rivaroxaban	Facteur X activé	Non	66-100 %	Une ou deux fois par jour Selon l'indication	7-11	33 % d'excrétion urinaire	Inhibiteur ou inducteur de P-GP	Non
Apixaban	Facteur X activé	Non	50 %	Deux fois par jour	12	27 % d'excrétion urinaire	Inhibiteur ou inducteur de P-GP	Non
Edoxaban*	Facteur X activé	Non	62 %	Une fois par jour	9-11	27 % d'excrétion urinaire	Inhibiteur ou inducteur de P-GP	Non

P-GP : glycoprotéine P

*Non disponible en France

par l'augmentation significative des saignements majeurs et des hémorragies intracrâniennes, y compris avec la dose de 2,5 mg × 2/j (HR = 3,46 ; [IC 95 % : 2,08-5,77] ; $p < 0,001$ et HR = 2,83 ; [IC 95 % : 1,02-7,86] ; $p = 0,04$, respectivement). Ce surrisque hémorragique pouvait être expliqué par une prescription concomitante au rivaroxaban d'une bithérapie antiplaquettaire chez 93,2 % des patients. En effet, dans le sous-groupe des patients sous monothérapie antiplaquettaire, l'utilisation du rivaroxaban ne s'était pas accompagnée d'une augmentation significative du taux d'hémorragie, tout en maintenant un profil d'efficacité similaire [11,24].

Premiers essais randomisés des AOD chez le coronarien chronique : COMPASS et COMMANDER HF

L'étude COMPASS a randomisé 27 395 patients à haut risque ischémique, porteurs d'une coronaropathie stable ou d'une artériopathie périphérique (Tableau 2), en trois bras : monothérapie par aspirine (100 mg/j), par rivaroxaban (5 mg × 2/j) ou bithérapie par aspirine (100 mg/j) et rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) [25]. Avec un suivi moyen de

23 mois, l'association rivaroxaban + aspirine, comparée à l'aspirine seule, a entraîné une réduction de la mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC (HR = 0,76 ; [IC 95 % : 0,66-0,86] ; $p < 0,001$) ainsi que de la mortalité cardiovasculaire et globale (HR = 0,78 ; [IC 95 % : 0,64-0,96] ; $p = 0,02$ et HR = 0,82 ; [IC 95 % : 0,71-0,96] ; $p = 0,01$, respectivement). À l'inverse, la monothérapie de rivaroxaban, à dose plus élevée, n'a pas entraîné de réduction significative du critère principal ou de la mortalité. Dans son ensemble, l'utilisation du rivaroxaban était associée à une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (HR = 1,70 ; [IC 95 % : 1,40-2,05] ; $p < 0,001$, en association à l'aspirine et HR = 1,51 ; [IC 95 % : 1,25-1,84] ; $p < 0,001$, en monothérapie). Cependant l'association rivaroxaban (faible dose) + aspirine n'a pas entraîné d'augmentation significative des hémorragies létales et intracrâniennes. Des résultats similaires ont été observés dans une analyse *ad hoc* limitée aux coronariens stables [26]. Le 23 août 2018, l'agence de santé européenne a reconnu l'indication du rivaroxaban, à la dose de 2,5 mg × 2/j, en association à l'aspirine, pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients porteurs d'une coronaropathie ou d'une artériopathie périphérique symptomatique, à haut risque d'événement ischémique [27].

L'étude COMMANDER HF a enrôlé 5 022 patients porteurs d'une coronaropathie et d'insuffisance cardiaque (IC) depuis

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude COMPASS [11].

CRITÈRES D'INCLUSION

Coronaropathie associée ou non à une artériopathie des membres inférieurs ou cérébrovasculaire

- Coronaropathie définie par un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 20 ans avant randomisation ou atteinte pluritronculaire avec symptômes ou antécédent d'angor stable ou instable, ou revascularisation pluritronculaire par angioplastie percutanée ou pontage aorto-chirurgical
- Artériopathie périphérique définie par un antécédent de revascularisation fémorale ou iliaque percutanée ou chirurgicale ; antécédent d'amputation des extrémités distales pour artériopathie ; antécédent de claudication intermittente avec index de pression systolique à la cheville $< 0,9$ ou sténose ≥ 50 % fémorale ou carotidienne, ou antécédent de revascularisation carotidienne

Coronaropathie associée à :

- Âge ≥ 65 ans
- Âge < 65 ans et athérosclérose ou revascularisation documentée impliquant au moins 1 lit vasculaire additionnel ou au moins deux des critères suivants :
 - Tabagisme actif
 - Diabète
 - Insuffisance rénale (définie par DFG < 60 mL/min)
 - Insuffisance cardiaque
 - AVC non lacunaire, survenu au moins 1 mois avant randomisation

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Haut risque hémorragique
- AVC dans le mois précédant la randomisation
- FEVG < 30 % ou dyspnée NYHA III ou IV
- Insuffisance rénale sévère avec DFG < 15 mL/min
- Indication à une bithérapie antiplaquettaire ou anticoagulation efficace
- Utilisation concomitante et prolongée d'inhibiteur du cytochrome CYP3A4 ou p-glycoprotéine (kétoconazole, ritonavir) ou inducteur du cytochrome CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine)
- Hépatopathie associée à une coagulopathie

AVC : accident vasculaire cérébral ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NYHA : New York Heart Association.

Tableau 3. Principaux résultats d'essais cliniques randomisés évaluant différents régimes d'antithrombotiques en prévention secondaire de la maladie coronaire.							
Antithrombotic Trialists' Collaboration [9]		CAPRIE [10]	CHARISMA [13]	PEGASUS [15]	TRA2P [14]	COMPASS [26]	COMMANDER HF [28]
Agents antithrombotiques évalués	Aspirine vs Témoins	Clopidogrel vs Aspirine	Aspirine + Clopidogrel vs Aspirine + Placebo	Ticagrélor 60 mg × 2/j + Aspirine vs Aspirine + Placebo	Ticagrélor 90 mg × 2/j + Aspirine vs Aspirine + Placebo	Vorapaxar vs Placebo	Rivaroxaban (2,5 mg × 2/j) vs Aspirine Placebo
Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral	-19 %	-8,7 %	-17,1 %	-16 %	-15 %	-13 %	-26 % (sous-groupes coronariens) -11 % (NS) -6 % (NS) #
Mortalité cardiovasculaire	-9 % (NS)	-7,6 % (NS)	-13 % (NS)	-17 % (NS)	-13 % (NS)	-11 % (NS)	-5 % (NS)
Mortalité toutes causes	-	-2,2 % (NS)	-8,6 % (NS)	0	-11 % (NS)	-5 % (NS)	-2 % (NS)
Infarctus du myocarde	-31 %	-3,7 % (NS)	-19,5 % (NS)	-16 %	-19 %	-17 %	-10 % (NS) -17 % (NS)
Accident vasculaire cérébral	-19 %	-7,3 % (NS)	-19,8 %	-25 %	-18 % (NS)	-3 % (NS)	-19 % (NS) -34 %
Hémorragies sévères	-	-27 %*	+11,4 %† (NS)	+132 %‡	+169 %‡	+46 %§	+51 % +68 %
Hémorragies intracrâniennes	-	-29 %	-15,1 % (NS)	+33 % (NS)	+44 % (NS)	+94 %	+12 %** (NS) +87 %
Hémorragie fatale	-	-14,9 % (NS)	+36 % (NS)	0	-42 % (NS)	+46 % (NS)	+33 % (NS) +3 % (NS)

NS : non significatif ; * donnée estimée à partir de l'article ; † saignement sévère GUSTO ; ‡ saignement sévère TIMI ; § saignement majeur non lié à un pontage TIMI ; || saignement majeur selon classification ISTH modifiée ; # mortalité toutes causes, IDM ou AVC ; ** saignement dans un site critique (neurologique, ophtalmique, péricardique, intra-articulaire ; intramusculaire avec syndrome compartimental ou rétropéritonéal).

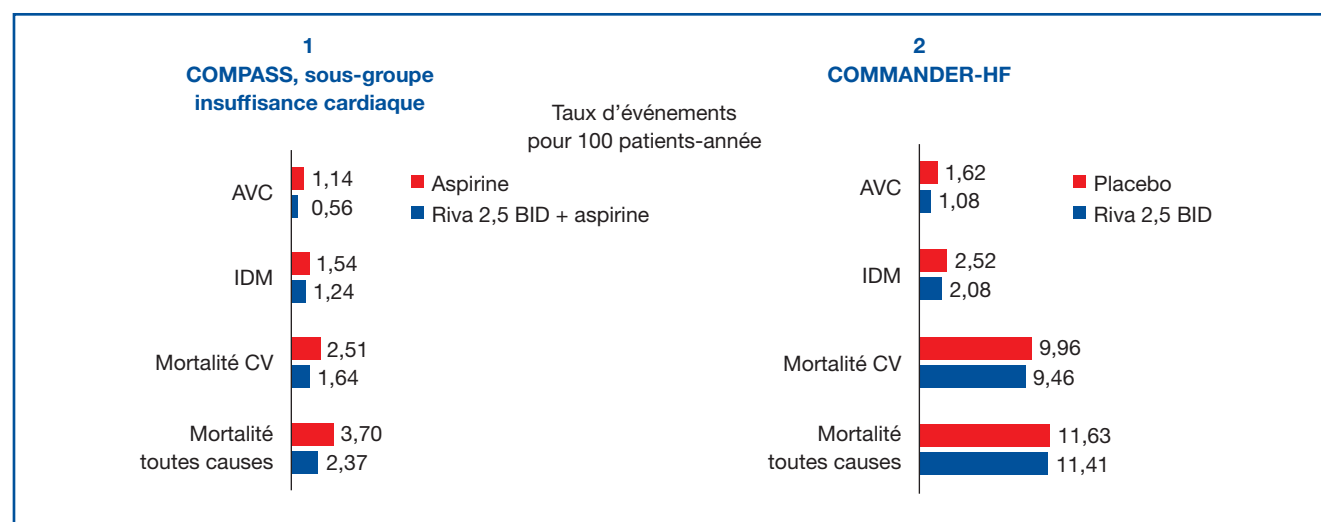


Figure 1. Comparaison indirecte entre les deux essais avec le rivaroxaban 2,5 mg BID, pour les patients en insuffisance cardiaque. D'après 1. Eikelboom JW et al. [25] ; 2. Zannad F et al. [28].

AVC : accident vasculaire cérébral ; BID : *bis in die* / 2 fois par jour ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; Riva : rivaroxaban.

au moins 3 mois, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 40 %, sans indication à une anticoagulation efficace et ayant été hospitalisés pour IC dans les 21 jours avant randomisation [28]. Les patients étaient randomisés vers un traitement par rivaroxaban (2,5 mg $\times$ 2/j) ou placebo. Une monothérapie antiplaquettaire était prescrite chez 63,7 % des patients et une DAP chez 34,8 %. Dans cette étude, l'emploi de rivaroxaban n'a pas entraîné de réduction de la mortalité toutes causes, IDM ou AVC (HR = 0,94 ; [IC 95 % : 0,84-1,05] ; $p = 0,27$). Les résultats de COMMANDER HF ne sont cependant pas en opposition avec ceux de COMPASS. En effet, comme détaillé dans le tableau 3, l'emploi de rivaroxaban (en association à un traitement antiplaquettaire) a entraîné une réduction similaire du risque d'AVC et d'IDM dans les deux études. Cependant, les patients de l'étude COMMANDER HF étaient porteurs d'une cardiopathie avancée, à l'origine d'une mortalité CV 4 fois supérieure à celle observée dans COMPASS pour les patients étiquetés insuffisants cardiaques (Fig. 1). Le rivaroxaban n'ayant pas d'action sur la fonction cardiaque, il est probable qu'une réduction potentielle de la mortalité liée aux événements ischémiques, telle qu'observée dans COMPASS, ait pu être masquée par l'importante mortalité liée à la dysfonction systolique. Ces résultats sont en continuité avec ceux de l'étude WARCEF où des patients à FEVG altérée, en rythme sinusal, ont été randomisés pour recevoir un traitement par AVK (objectif d'INR à 2,75) ou antiplaquettaire [29]. Le traitement par AVK avait entraîné une réduction significative du risque d'AVC, sans différence significative sur la mortalité, de loin l'événement le plus fréquent, survenant chez près d'un quart de la population globale, avec un suivi moyen de $3,5 \pm 1,8$ an.

Risque résiduel inflammatoire et lipidique

Il existe une relation directe entre le taux de LDL cholestérol et le risque d'événement cardiovasculaire [30]. Par

conséquent un contrôle lipidique strict est un élément essentiel de la prévention secondaire de la maladie coronaire, avec un objectif de LDL-cholestérol < 70 mg/dL [31]. Cependant, et malgré un traitement adéquat par statine, cet objectif de cholestérol n'est pas atteint dans une proportion élevée de patients. Les inhibiteurs de proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) ont été développés spécifiquement pour ces patients avec des résultats favorables dans deux études randomisées détaillées dans le tableau 4 [32,33].

L'inflammation chronique est un mécanisme physiopathologique bien connu de l'athérosclérose, favorisant le développement et la rupture de la plaque athéromateuse [34]. L'étude CANTOS a récemment montré qu'une modulation de l'inflammation pouvait entraîner une réduction du risque d'événement ischémique [35]. Dans cette étude, 10 061 patients avec antécédents d'IDM et un taux de protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP) ≥ 2 mg/L ont été randomisés à un traitement par canakinumab, un anticorps monoclonal d'interleukine-1 β , ou un placebo. Après 4 ans de suivi, le canakinumab, à la dose de 150 mg ou 300 mg/3 mois, était associé à une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC (HR = 0,85 ; [IC 95 % : 0,74-0,98] ; $p = 0,021$ et HR = 0,86, [IC 95 % : 0,75-0,99] ; $p = 0,0031$, respectivement), sans réduction significative de la mortalité globale. Une analyse *ad hoc* a confirmé que la réduction significative du critère composite principal était concentrée chez les patients ayant une inflammation marquée par une hsCRP < 2 mg/L (Fig. 2) [36]. D'autres études randomisées en cours évaluent différents niveaux de modulation du système inflammatoire, par le biais d'une faible dose de méthotrexate (CIRT-NCT01594333) ou de colchicine (COLCOT-NCT02551094). Les résultats de l'étude CIRT récemment rapportés sont négatifs.

La réduction des risques résiduels lipidique et inflammatoire représente deux aspects complémentaires de la

Tableau 4. Description comparée des études FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES.

	FOURIER [32]	ODYSSEY OUTCOMES [33]
Critères d'inclusion	- Âge entre 40 et 85 ans - Maladie cardiovasculaire stable : ATCD d'IDM, AVC (sans épisode dans le mois précédent randomisation) ou AOMI - LDL-C $\geq$ 70 mg/dL sous statine à forte dose - Triglycérides $\leq$ 400 mg/dL	- Âge $\geq$ 40 ans - Syndrome coronaire aigu entre 1 et 12 mois avant randomisation - LDL-C $\geq$ 70 mg/dL sous statine à forte dose
Nombre de patients randomisés	27 564 patients	18 924 patients
Intervention	Évolocumab (140 mg/2 semaines ou 420 mg/mois) vs Placebo	Alirocumab (75 mg ou 150 mg/2 semaines) vs Placebo
Critère de jugement principal	Mortalité cardiovasculaire, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire	Mortalité d'origine coronaire, IDM, AVC ou hospitalisation pour un angor instable
Suivi médian	2,2 ans	2,8 ans
Principaux résultats	- Critère principal HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,79-0,92 ; $p < 0,001$ - Mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC : HR = 0,80 ; IC 95 % : 0,73-0,88 ; $p < 0,001$ - Mortalité toutes causes HR = 1,04 ; IC 95 % : 0,91-1,19 ; $p = 0,54$ - Mortalité cardiovasculaire : HR = 1,05 ; IC 95 % : 0,88-1,25 ; $p = 0,62$ - IDM : HR = 0,73 ; IC 95 % : 0,65-0,82 ; $p < 0,001$ - AVC : HR = 0,79 ; IC 95 % : 0,66-0,95 ; $p = 0,01$	- Critère principal HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,78-0,93 ; $p < 0,001$ - Mortalité toutes causes, IDM ou AVC : HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,79-0,93 ; $p < 0,001$ - Mortalité toutes causes : HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,98 ; $p < 0,026$ - Mortalité cardiovasculaire : HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,74-1,05 ; $p = 0,15$ - IDM : HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,96 ; $p = 0,006$ - AVC : HR = 0,73 ; IC 95 % : 0,57-0,93 ; $p = 0,01$

Placebo est la référence pour chaque comparaison. LDL : *Low Density Lipoprotein* ; ATCD : antécédent ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HR : *Hazard Ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

prévention secondaire du patient atteint de coronaropathie [37]. En effet, dans les études randomisées IMPROVE-IT et FOURIER, les plus importantes réductions du risque de complications ischémiques étaient observées chez les patients présentant une réduction concomitante du taux de LDL-cholestérol et d'hsCRP [38,39]. Les résultats de l'étude CIRT récemment rapportés sont négatifs.

Le tableau 5 représente une proposition de futures recommandations européennes sur la prise en charge du patient porteur d'une coronaropathie chronique.

Cas des coronariens diabétiques

Les patients diabétiques représentent un substrat particulier, à haut risque de maladie coronaire ou de récurrence ischémiques après un événement aigu. Une méta-analyse

de 5 études randomisées et 33 040 patients avait démontré qu'un contrôle glycémique strict était associé à une réduction du risque d'événements coronaires (OR = 0,85 ; IC 95 % : 0,77-0,93) mais n'entraînait pas de réduction significative de la mortalité (OR = 1,02 ; IC 95 % : 0,87-1,19) [40]. Les nouveaux antidiabétiques jettent les bases d'une nouvelle prévention cardiovasculaire. Parmi les études déjà nombreuses, deux essais randomisés, EMPA-REG OUTCOME et LEADER, ont évalué respectivement le rôle de l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur 2 sodium/glucose, et du liraglutide, un analogue du glucagon-like peptide 1, chez des patients diabétiques, à haut risque de coronaropathie ou porteur de maladie cardiovasculaire [41,42]. Ces nouvelles molécules ont permis une réduction significative de la mortalité, IDM ou AVC, ainsi qu'une réduction de la mortalité globale ou cardiovasculaire (Tableau 6). Enfin l'étude THEMIS (NCT01991795), qui sera présentée en 2019, évalue le ticagrélor chez le coronarien diabétique.

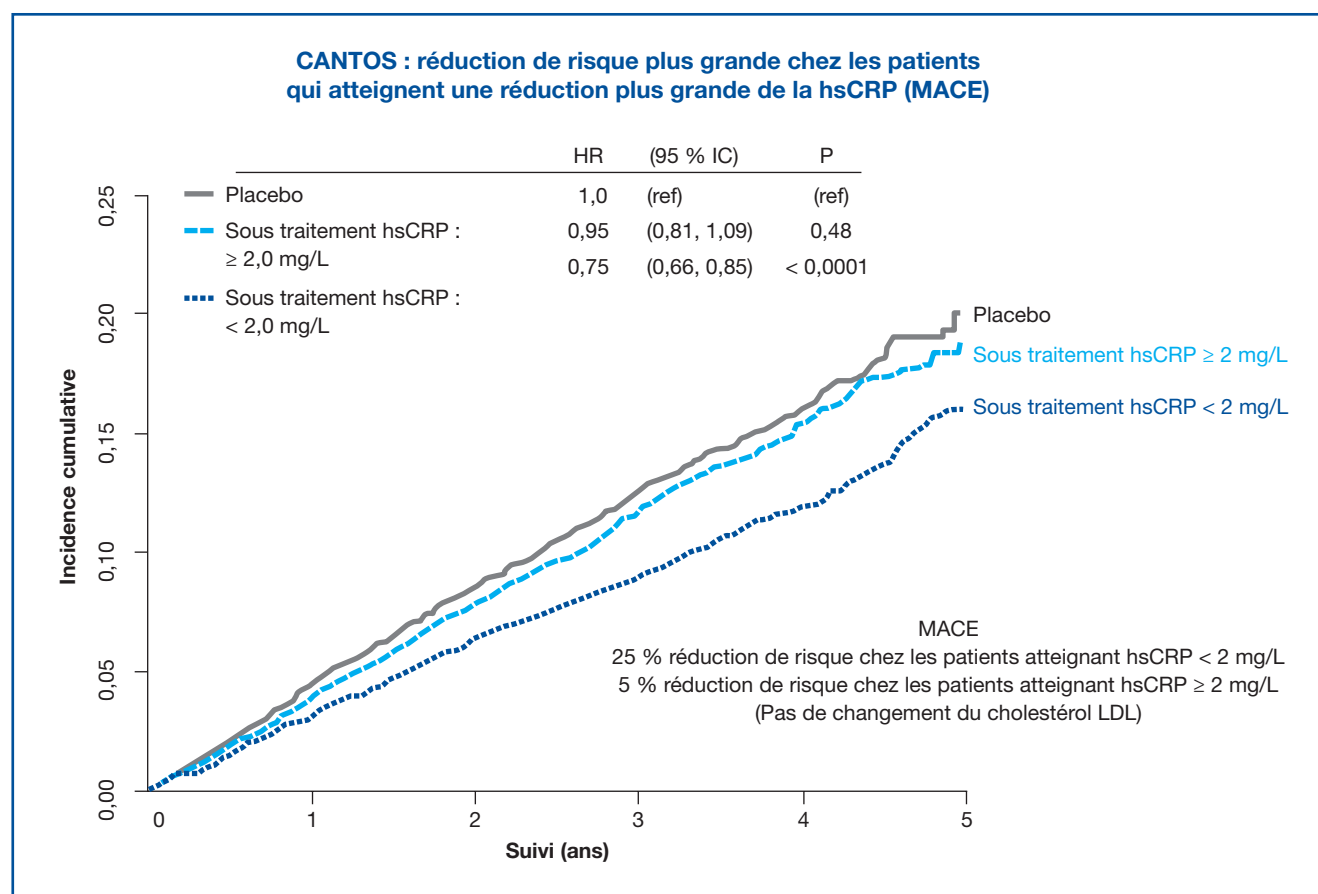


Figure 2. Effet du canakinumab dans CANTOS en fonction du niveau d'inflammation. D'après Ridker PM et al. [36].
MACE : Major Adverse Cardiovascular Event (événement cardiovasculaire majeur)

Conclusion

Depuis les dernières recommandations européennes sur la prise en charge du patient porteur d'une coronaropathie stable, de nombreuses avancées thérapeutiques ont été réalisées, à l'origine d'une amélioration du pronostic de ces patients à haut risque. Une mise à jour de ces recommandations est nécessaire pour prendre en compte le rôle d'une association d'aspirine et de doses réduites de ticagrélor ou de rivaroxaban, chez les patients les plus à risque, des inhibiteurs de PCSK9 en cas de persistance d'une hyperlipidémie malgré un traitement bien conduit et d'agents immunomodulateurs en cas de syndrome inflammatoire chronique. Les nouvelles classes d'hypoglycémifiants oraux du diabète doivent aussi être considérées pour la prévention CV du patient coronarien.

Tableau 5. Proposition de futures recommandations européennes pour la prise en charge pharmacologique de la maladie coronaire chronique.

IEC/ARA II : Inhibiteur de l'enzyme conversion/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; HTA : hypertension artérielle ; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ; LDL-C : *Low Density Lipoprotein-Cholesterol* ; AOMI : artériopathie périphérique des membres inférieurs ; IDM ; infarctus du myocarde.

* Coronaropathie associée à une artériopathie périphérique (des membres inférieurs ou cérébrovasculaire) ou avec âge > 65 ans ou au moins deux des critères suivants : tabagisme actif, diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, antécédent d'accident vasculaire cérébral non lacunaire plus de 1 mois auparavant.

‡ Patients entre 40 et 85 ans, avec un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC ou d'artériopathie périphérique associée à la maladie coronaire.

Recommandations européennes de 2013

Indication consensuelle issue des recommandations de l'ESC	Niveau de recommandation	Rang de preuve
Prévention d'événement		
Une faible dose d'aspirine quotidienne est recommandée chez tous les patients coronariens stables	I	A
Le clopidogrel peut être utilisé en alternative à l'aspirine en cas d'intolérance	I	B
Les statines sont recommandées chez tous les patients coronariens stables	I	A
L'utilisation d'IEC/ARAII est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, d'HTA ou de diabète	I	A

**Proposition de futures recommandations européennes**

Indication proposée par les auteurs	Niveau de recommandation	Rang de preuve
Prévention d'événement		
Une faible dose d'aspirine quotidienne est recommandée chez tous les patients coronariens stables	I	A
Le clopidogrel peut être utilisé en alternative à l'aspirine en cas d'intolérance	I	B
Les statines sont recommandées chez les patients coronariens stables	I	A
L'utilisation d'IEC/ARAII est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, d'HTA ou de diabète	I	A
L'utilisation de rivaroxaban faible dose (2,5 mg × 2/j) en association à de l'aspirine (75-100 mg/j), doit être considérée, chez les patients coronariens stables, à faible risque hémorragique, en cas d'apparition ou d'évolution vers un haut risque ischémique*	IIa	B
Les inhibiteurs de PCSK9 doivent être considérés chez les patients coronariens à haut risque [‡] n'atteignant pas un objectif de LDL-C ≤ 70 mg/L, malgré un traitement par statine et ezetimibe bien conduit, à doses maximales tolérées	IIa	A
La prolongation d'une double thérapie par aspirine et ticagrélor (60 mg × 2/j) peut être envisagée chez les patients avec antécédent d'IDM et d'AOMI ou d'IDM avec atteintes coronaires plurifonctionnelles	IIb	B
Le canakinumab peut être envisagé chez des patients avec antécédent d'IDM présentant un syndrome inflammatoire (défini par hsCRP ≥ 2 mg/L) et poursuivi en cas de réduction du syndrome inflammatoire	IIb	B

Tableau 6. Résultats comparés des études LEADER et EMPA-REG OUTCOME.

	LEADER trial [41]	EMPA-REG OUTCOME [42]
Critères d'inclusion	- Diabète de type 2 avec Hb1AC $\geq$ 7,0 % - Âge $\geq$ 50 ans et ATCD cardiovasculaire ou insuffisance rénale chronique - Âge $\geq$ 60 ans et microalbuminurie ou HTA ou Index cheville-bras $<$ 0,9 ou HVG	- Diabète de type 2 et Hb1AC entre 7,0 et 9,0 % - IMC $\leq$ 45 kg/m ² - DFG $\geq$ 30 mL/min - Maladie cardiovasculaire établie
Nombre de patients randomisés	9 340 patients	7 028 patients
Intervention	Liraglutide (1,8 mg) vs Placebo	Empagliflozine (10 ou 25 mg) vs Placebo
Critère de jugement principal	Mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC	
Suivi médian	3,8 ans	3,1 ans
Principaux résultats	- Critère principal HR = 0,87 ; IC 95 % : 0,78-0,97 ; $p = 0,01$ - Mortalité toute cause HR = 0,85 ; IC 95 % : 0,74-0,97 ; $p = 0,02$ - Mortalité cardiovasculaire : HR = 0,78 ; IC 95 % : 0,66-0,93 ; $p = 0,007$ - IDM : HR = 0,88 ; IC 95 % : 0,75-1,03 ; $p = 0,11$ - AVC : HR = 0,89 ; IC 95 % : 0,72-1,11 ; $p = 0,3$	- Critère principal HR = 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,99 ; $p = 0,04$ - Mortalité toute cause HR = 0,68 ; IC 95 % : 0,57-0,82 ; $p < 0,001$ - Mortalité cardiovasculaire : HR = 0,62 ; IC 95 % : 0,49-0,77 ; $p < 0,001$ - IDM : HR = 0,87 ; IC 95 % : 0,70-1,09 ; $p = 0,22$ - AVC : HR = 1,18 ; IC 95 % : 0,89-1,56 ; $p = 0,26$

Placebo est la référence pour chaque comparaison. HbA1C : hémoglobine glyquée de type 1A ; ATCD : antécédent ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HR : *Hazard Ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Liens d'intérêts

Le Pr Montalescot déclare avoir reçu des bourses de recherche et des honoraires (consultants/lecture) de ADIR, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chimie AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Beth Israel Deaconess Medical, Brigham Women's Hospital, Cardiovascular Research Foundation, Celladon, CME Resources, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Europa, Elsevier, Fédération française de cardiologie, Fondazione Anna Maria Sechi per il Cuore, Gilead, ICAN, Janssen, Lead-Up, Menarini, Medtronic, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, Medicines Company, TIMI Study Group et WebMD.

Le Dr Guedeney déclare avoir reçu des bourses de recherche de la Fédération française de cardiologie et du fonds de dotation ACTION.

Cet article fait partie du numéro supplément *Vers de nouvelles pratiques pour la prise en charge des patients coronariens chroniques* réalisé avec le soutien institutionnel de Bayer.

Références

- [1] The top 10 causes of death. World Health Organ n.d. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed July 8, 2018).
- [2] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
- [3] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
- [4] Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318-26.
- [5] Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
- [6] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
- [7] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.

- [8] Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
- [9] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- [10] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- [11] Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 2017;33:1027-35.
- [12] Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- [13] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-8.
- [14] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404-13.
- [15] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- [16] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28.
- [17] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9.
- [18] Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003;102:2731-5.
- [19] Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.
- [20] Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-85.
- [21] Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27.
- [22] Guedeney P, Vogel B, Mehran R. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant After Acute Coronary Syndrome: Is There a Role? *Interv Cardiol* 2018;13:93-8.
- [23] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
- [24] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- [25] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- [26] Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
- [27] European Medicines Agency - Human medicines - Xarelto n.d. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/human_medicines/human_medicines/000944/smops/Positive/human_smop_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed September 21, 2018).
- [28] Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018;379:1332-42.
- [29] Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-69.
- [30] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97.
- [31] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- [32] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- [33] Steg P. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome. 2018.
- [34] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- [35] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
- [36] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:319-28.
- [37] Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016;37:1720-2.
- [38] Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation* 2018;138:131-40.
- [39] Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224-33.
- [40] Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- [41] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- [42] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.